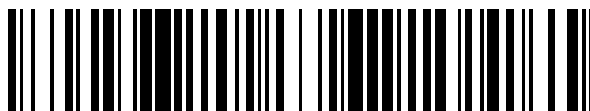


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 688**

51 Int. Cl.:

**C12N 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.07.2013 PCT/EP2013/064165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14006146**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2013 E 13735005 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2870236**

54 Título: **Medios y métodos para aumentar la producción de adenovirus**

30 Prioridad:

**04.07.2012 EP 12175028**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2018**

73 Titular/es:

**SIRION BIOTECH GMBH (100.0%)  
Am Klopferspitz 19  
82152 Planegg/Martinsried, DE**

72 Inventor/es:

**THIRION, CHRISTIAN y  
RUZSICS, ZSOLT**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 663 688 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Medios y métodos para aumentar la producción de adenovirus

La invención se define mediante las realizaciones tal como se caracterizan en las reivindicaciones. Como tal, la invención se refiere en una primera realización a un método para aumentar el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1, en el que dichos adenovirus se generan en una célula de producción, comprendiendo el método las etapas de: (a) expresar en dicha célula de producción un polipéptido pIX adenoviral a partir de una secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral bajo el control de al menos un promotor de pIX endógeno mínimo y un promotor heterólogo, en el que dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral es parte del genoma adenoviral; y (b) expresar en dicha célula de producción los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus a partir de secuencias codificantes correspondientes, aumentando de ese modo el rendimiento de dichos adenovirus generados en dicha célula de producción en comparación con el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 generados en dicha célula de producción en ausencia de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral, en el que el adenovirus es un adenovirus humano del subgrupo D. En otra realización, la invención se refiere a un método para construir una biblioteca de adenovirus tal como se reivindica así como una célula de producción tal como se reivindica.

En esta memoria descriptiva, se citan varios documentos incluyendo solicitudes de patente y manuales del fabricante. La divulgación de estos documentos no se considera relevante para la patentabilidad de esta invención.

El desarrollo de virus recombinantes para la expresión génica desde la década de 1980 condujo a su amplia aplicación como vectores de expresión génica *in vitro* así como *in vivo*. La clonación y expresión de numerosos genes, incluyendo ácidos nucleicos no codificantes tales como ARN interferente pequeño usando bibliotecas de expresión virales o no virales, se reconoce como una poderosa herramienta en genómica funcional y ya condujo al descubrimiento y validación de nuevos genes diana para fármacos.

En particular, a menudo se emplean vectores adenovirales como vectores virales. La construcción de vectores adenovirales puede efectuarse mediante diversos medios. Los primeros protocolos proporcionados en la bibliografía implicaban cotransfección de células permisivas, habitualmente líneas celulares de complementación génica tales como células 293 ó 911, con un plásmido lanzadera que contenía el extremo izquierdo del genoma viral, donde la región E1 se reemplazó normalmente por un ácido nucleico que va a expresarse o una unidad de transcripción, y ADN viral aislado cortado cerca del extremo izquierdo del genoma mediante una enzima de restricción apropiada. Se produce recombinación homóloga *in vivo* entre secuencias solapantes del plásmido lanzadera y el ADN adenoviral produciendo un genoma de virus recombinado que puede replicarse. Una variación de este sistema comprende el uso de dos plásmidos que proporcionan cada uno una parte del genoma de adenovirus que no puede replicarse individualmente que se cotransfectan en la línea celular de producción de complementación para producir ADN viral replicable a través de la recombinación homóloga. La desventaja de la contaminación con virus silvestre, también denominada contaminación con virus wt (*wild type*, silvestre), se ha superado mediante esta variación. Sin embargo, el uso de este método para generar grandes cantidades de vectores de adenovirus recombinantes está limitado por la baja eficacia de recombinación y eficacia de transfección de ADN de vectores grandes en células productoras tales como 293. En general, la construcción de vectores adenovirales a través de recombinación homóloga entre dos entidades de ADN en células eucariotas que soportan la replicación de adenovirus con E1 delecionada conlleva mucho tiempo, y requiere examen y purificación de clones de virus individuales mediante purificación en placa.

Como mejora con respecto a la clonación clásica y métodos que implican recombinación homóloga para la construcción de vectores de adenovirus, se desarrolló un sistema para la construcción de vectores de adenovirus mediante recombinación específica de sitio mediada por Cre del bacteriófago P1 (Hardy *et al.*, J. Virol. 71:1842-1849, 1997). Este método proporciona un medio para generar adenovirus con E1 sustituida con inserción de ADN exógeno en esta región tras la recombinación entre un plásmido lanzadera que contiene la unidad de transducción génica y un sitio loxP, y un vector de adenovirus auxiliar al que se le ha delecionado su señal de empaquetamiento a través de recombinación intramolecular entre dos sitios loxP en células que expresan Cre. Se dio a conocer una aplicación de este método para la construcción de adenovirus recombinantes a través de recombinación específica de sitio mediada por Cre-lox entre dos plásmidos en células 293Cre en la patente estadounidense 6.379.943, incorporada en el presente documento como referencia. En un enfoque diferente, Farmer y Quinn (solicitud de patente estadounidense US2003/0054555) describen un método para la generación de vectores adenovirales recombinantes humanos tipo 5 usando recombinación específica de sitio mediada por Cre-lox entre un vector donador y un vector aceptor que codifican para un genoma de adenovirus con genes delecionados. Las recombinasas específicas de sitio implicadas en los procesos de recombinación de los fragmentos de ADN viral son proteínas que tienen tanto propiedades de endonucleasa como de ligasa y existen en múltiples organismos. Estas recombinasas reconocen secuencias específicas de bases en el ADN y median en el intercambio de los segmentos de ADN que flanquean esos segmentos. Por tanto, el producto de recombinación resultante consiste en una inserción del primer ácido nucleico en el segundo ácido nucleico. En tal caso, los plásmidos son plásmidos circulares que contienen una secuencia de reconocimiento de recombinasa en cada ácido nucleico. Alternativamente, hay una escisión del fragmento de ácido nucleico entre dos secuencias de reconocimiento de recombinasa en el mismo ácido

nucleico, o un intercambio de partes de ácidos nucleicos entre dos ácidos nucleicos que tienen cada uno de los ácidos nucleicos intercambiados entre dos sitios de reconocimiento presentes en cada uno de los ácidos nucleicos. Dos moléculas de ácido nucleico que tienen cada una un sitio de unión a recombinasa específico de sitio que pueden reaccionar entre sí formarán una mezcla de productos de reacción cuando se ponen en contacto en presencia de una recombinasa que se une a estos sitios. Se han descrito numerosos sistemas de recombinación a partir de diversos organismos. (Landy A., *Curr Opin Genet Dev.* 3:699-707, 1993; Hoess RH., *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79:3398-3402, 1982; Abremski *et al.*, *J Biol Chem* 261:391-396, 1986; Esposito D, Scocca JJ, *Nucl Acids Res* 25:3605-3614, 1997). Los elementos mejor estudiados de la familia integrasa de recombinasas son el sistema integrasa/att de bacteriófago lambda, (Landy A., *Current Opinions in Genetics and Devel.* 3:699-707, 1993) y el sistema Cre/loxP de bacteriófago P1. Se desarrolló un sistema para la construcción de vectores de adenovirus mediante recombinación específica de sitio mediada por Cre de bacteriófago P1 (Hardy *et al.*, *J. Virol.* 71:1842-1849, 1997). Este método proporciona un medio para generar adenovirus con E1 sustituida con inserción de ADN exógeno en esta región tras la recombinación entre un plásmido lanzadera que contiene la unidad de transducción génica y un sitio loxP, y un vector de adenovirus auxiliar al que se le ha deleciónado su señal de empaquetamiento a través de recombinación intramolecular entre dos sitios loxP en células que expresan Cre. Se dio a conocer una aplicación de este método para la construcción de adenovirus recombinantes a través de recombinación específica de sitio mediada por Cre-lox entre dos plásmidos en células 293 Cre en la patente estadounidense 6.379.943.

Un problema crítico sigue siendo la reconstitución ineficaz de vectores de adenovirus tras la transfección de un genoma recombinante que codifica para un adenovirus en células de producción 293. En la técnica se conoce que la ineficacia de ADN de adenovirus aumenta hasta 100 veces si se usan complejos de ADN-PT en lugar de ADN derivado de plásmido. El ADN viral se purifica de manera que la proteína terminal (PT), que está unida covalentemente al extremo 5' de cada cadena del adenovirus bicatenario, permanece intacta. La cotransfección de complejos de ADN-PT que albergan un sitio loxP junto con un segundo plásmido que produce ADN adenoviral de replicación competente tras recombinación específica de sitio en presencia de Cre recombinasa puede aumentar el número de placas virales generadas por µg de ADN viral transfectado significativamente (Sharp PA *et al.*, *Virology* 75:442-456, 1976; Chinnadurai G *et al.*, *J. Virol.* 26:195-199, 1978). La construcción de genomas de adenovirus recombinantes a través de la recombinación homóloga de dos fragmentos en células 293 usando ADN-PT (complejos de ADN-proteína terminal) se usó además en combinación con una selección positiva con eficacia de biblioteca (Elahi SM *et al.*, *Gene Ther.* 9:1238-1246, 2002); se proporcionan detalles técnicos en la solicitud de patente estadounidense n.º 2006210965. En este caso, la cotransfección de un plásmido que alberga una ITR y el casete de expresión de proteasa de adenovirus junto con ADN viral-PT deleciónado para el gen de proteasa de adenovirus produjo cantidades mayores de vectores virales recombinantes.

El uso de complejos de ADN-PT implica el riesgo de contaminación con ADN de adenovirus infeccioso parental del que se derivan los complejos de ADN-PT mediante digestión por restricción. Además, una biblioteca de genomas de vector de adenovirus construida por recombinación homóloga o específica de sitio en células 293 puede someterse a un grado significativo de sesgo debido a reordenamientos de ADN y selección de mutantes de virus que tienen propiedades de crecimiento variables (por ejemplo, en el caso de bibliotecas de expresión de ADNc en las que la expresión del ADNc confiere una ventaja o desventaja de crecimiento) y, por tanto, están sobre o infrarrepresentados en la población de la biblioteca. La propagación de una biblioteca de este tipo es crítica, y además requiere un trabajo de cultivo celular intensivo tal como purificación en placa, y exclusión de adenovirus de replicación competente. Se desea la construcción de una biblioteca no sesgada y pura de genomas de vector de adenovirus que contienen un casete de expresión.

Basándose en un análisis de la evolución molecular de adenovirus, la familia de adenovirus puede dividirse en 5 géneros. Basándose en la organización genómica de estos géneros, el género *Mastadenovirus* puede definirse más concretamente. A este respecto, la región genómica 1 temprana abarca los productos génicos E1A y E1B-19K y E1B-55K seguida por el gen de proteína IX. Entre los *Mastadenovirus*, los serotipos humanos muestran también esta organización genómica. Actualmente, los serotipos de adenovirus humanos se dividen adicionalmente en 5 especies (A-F) con 57 elementos identificados actualmente. Las 6 especies de adenovirus humanos forman una agrupación relativamente uniforme si bien muestran diferencias en cuanto a replicación, tropismo celular y tisular, uso de receptores y patogenicidad. Los adenovirus de primates no humanos muestran una organización genómica similar a adenovirus humanos y, por tanto, se espera un comportamiento similar (Benkö M y Harrach B, págs. 3-36 en *Adenoviruses: Model and vector in Virus-host interactions.* Dörfler W., Böhm P. editores, Springer Verlag 2003). Existe una variedad de métodos para generar vectores de Ad5 del subgrupo C que contienen casetes de expresión. Los Ad recombinantes se basaban en otros serotipos humanos (por ejemplo, Ad4, Ad7, Ad11 o Ad35) o adenovirus animales 0 generados mediante recombinación homóloga tradicional en células o en *E. coli* o mediante técnicas de clonación clásicas.

Con frecuencia se observa inestabilidad de los genomas de adenovirus humanos en *E. coli*, particularmente de los adenovirus del subgrupo D, cuando se clonan en plásmidos de alto número de copias. Los ejemplos se aplican a genomas virales grandes clonados en vectores plasmídicos (Bzymek M y Lovett ST, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:8319-8325, 2001) y genomas de vector de adenovirus de otros subgrupos (Ruzsics Z. *et al.*, *J. Virol.* 80:8100-8113, 2006). Se clonó el vector de adenovirus 19a humano del subgrupo D por medio de estrategias de clonación clásicas en cósmidos y mutagénesis asistida por transposón de un clon de BAC de Ad19a. Aunque los genomas

pueden mantenerse de manera estable y manipularse en BAC, el procedimiento de selección implica múltiples etapas y no hay ningún método disponible aún para una construcción y rápida y fiable de genomas de vector de adenovirus usando BAC. Aún no hay disponibles métodos rápidos, aplicables de manera general y eficaces para la clonación y manipulación precisa de genomas de adenovirus de serotipo de tipo 5 no humanos para estudios detallados de las diversas actividades funcionales y la exploración de su potencial como vectores.

Existen varias líneas celulares de producción para la producción a alto título de vectores de adenovirus tipo 5 humanos. Se usan líneas celulares sin secuencias solapantes para la producción conforme a las BPF de vectores de Ad5 sin contaminación con adenovirus de replicación competente (RCA). La producción de vectores de adenovirus a los que se les ha delecionado la región génica E1 es eficaz en líneas celulares que complementan el defecto génico. La línea celular clásica en uso para la producción de adenovirus de primera generación a los que se les ha delecionado la región E1 es HEK293. Otras líneas celulares con propiedades similares incluyen 911, pTG6559, Per.C6, GH329, N52.E6, HeLa-E1, UR y VLI-293. Todas las líneas celulares complementan los productos génicos E1A y E1B de adenovirus tipo 5 humano. Existen diferencias entre las líneas celulares en cuanto a la complementación de proteína pIX. La parte integrada de la secuencia de adenovirus tipo 5 humano en Per.C6 y UR y N52.E6 carece del marco de lectura que codifica para la proteína pIX (Kovesdi I y Hedley SJ. *Viruses* 2010; 2:1681-1703).

Para la producción de vectores de adenovirus de serotipo B, se ha usado con éxito la célula Per.C6, sin embargo el hAd35 tenía que retener el gen E1B (Seshidhar R *et al.* *Virology* 2003; 311:384-393). La producción de adenovirus del subgrupo B fue eficaz en líneas celulares basadas en células 293 y células 911 que expresaban el gen E1B-55K, superando la incapacidad del adenovirus humano tipo 5 E1B para complementar la función del gen E1B55K de adenovirus distinto de tipo 5 humano. La observación de que vectores de hAd35 con E1 delecionada se replican en células Per.C6 cuando el gen E4-ORF6 de hAd35 se intercambiò por E4-ORF6 de hAd5 condujo a una mejora significativa en la productividad para los adenovirus del subgrupo B y D (Angelique AC. *J Gen Virol* 2006; 87:2891-2899; Abbink P. *J. Virol.* 2007; 81:4654-4663). El reemplazo de E4ORF6 de Ad35, o E4ORF6 de AD49 por E4ORF6 de Ad5, respectivamente, aumentó significativamente el rendimiento de vectores de hAd35 y hAd49 recombinantes producidos en células Per.C6, posiblemente debido a la formación de un complejo funcional de E1B-55K de Ad5 y E4ORF6 de Ad5 aumentando la exportación de ARNm en dicha célula productora. Este hallazgo contribuyó a una solución para la ampliación a escala y la producción del vector de adenovirus del subgrupo B Ad35 que actualmente se encuentra en estudios clínicos como vector de vacuna para diversas indicaciones.

Se ha descrito que pIX de adenovirus tiene muchos papeles (Parks RJ. *Mol Ther.* 2005; 11:19-25) incluyendo empaquetamiento de genoma, activador de la transcripción, por lo cual se cree que pIX es innecesario para la replicación viral. El principal papel de pIX es la estabilización de la cápside conduciendo a resistencia a la temperatura mejorada (Colby W.W., y Shenk T. *J. Virol* 1981; 39:977-980). Por consiguiente, la inclusión de secuencias que permiten la expresión de proteína pIX en células Per.C6 potencia adicionalmente la estabilidad térmica de los vectores de adenovirus producidos. La inclusión del promotor que proporciona suficiente expresión de proteína pIX en células de producción confiere estabilidad aumentada de vectores virales, mientras que el intercambio del E4ORF6 de Ad35 por E4ORF6 de Ad5 aumenta el rendimiento de virus y reduce la razón de partícula de virus:p.f.u. (Havenga M. *et al.* *J.Gen.Virol.* 2006; 87:2135-2143). Los genomas de *Mastadenovirus* humano se disponen con la secuencia codificante para pIX precedida del marco de lectura abierto de E1B-55K. La secuencia de proteína está altamente conservada y pueden identificarse por tanto codones de iniciación en adenovirus tales como adenovirus humano y de chimpancé mediante alineación de secuencias. La secuencia que se extiende 100 pb en el sentido de 5' del codón de iniciación de pIX contiene un promotor en varios de los vectores de adenovirus analizadas (hAd5, hAd19a, hAd35, hAd49) según un análisis de secuencia bioinformático (Reese, M.G., Harris, N.L. y Eeckman, F.H. (1996) "Large Scale Sequencing Specific Neural Networks for Promoter and Splice Site Recognition" *Biocomputing: Proceedings of the 1996 Pacific Symposium*, editado por Lawrence Hunter y Terri E. Klein, World Scientific Publishing Co, Singapur, 1996, 2-7 de enero de 1996, [http://www.fruitfly.org/cgi-bin/seq\\_tools/promoter.pl](http://www.fruitfly.org/cgi-bin/seq_tools/promoter.pl)). Esta secuencia de promotor puede mediar en una expresión detectable de proteína pIX en células de producción. Para una aplicación de vectores de adenovirus humanos y de chimpancé novedosos como vector de vacuna terapéutica y suministro génico, debe lograrse una producción hasta un título alto a gran escala con hasta 10.000 l de volumen de fermentación de cultivo celular. Actualmente, pueden producirse vectores de adenovirus de serotipo D, es decir hAd19a, y vectores de adenovirus de chimpancé en desarrollo clínico con títulos de hasta 1010 UI/ml. Con el fin de permitir una amplificación y producción a gran escala, deben lograrse mejoras (Ruzsics Z. *et al.*, *J. Virol.* 80:8100-8113, 2006). El vector de serotipo de adenovirus humano 19a contiene un marco de lectura abierto de pIX comenzando el primer ATG en el nt 3454 (número de registro de la secuencia genómica de adenovirus tipo 19a humano GI:109115055). El vector de hAd19a usado por Ruzsics *et al.* contenía la secuencia de 150 pb en el sentido de 5' del codón de iniciación de pIX.

El documento US2009/253184 da a conocer un método para empaquetar partículas adenovirales defectuosas en E1 en ausencia de cantidades significativas o indetectables de adenovirus de replicación competente. El método implica introducir un vector adenoviral en líneas celulares de complementación de E1 de la invención, en el que el vector contiene un defecto en una o más de la región E1 de adenovirus, elementos cis en 5' y 3' de adenovirus necesarios para la replicación y el empaquetamiento, pIX de adenovirus, y/o secuencias reguladoras necesarias para la expresión de los genes y transgén adenovirales. El promotor no ha de ser nativo, por ejemplo, el promotor de CMV, SV40 o LTR de RSV.

El problema técnico que subyace a la presente invención era identificar medios y métodos alternativos y/o mejorados para la producción de adenovirus. La solución a este problema técnico se logra proporcionando las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

5 Por consiguiente, la presente invención se refiere en una primera realización a un método para aumentar el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1, en el que dichos adenovirus se generan en una célula de producción, comprendiendo el método las etapas de: (a) expresar en dicha célula de producción un polipéptido pIX adenoviral a partir de una secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral bajo el control de al menos un promotor de pIX endógeno mínimo y un promotor heterólogo; y (b) expresar en dicha célula de producción los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus a partir de secuencias codificantes correspondientes, aumentando de ese modo el rendimiento de dichos adenovirus generados en dicha célula de producción, preferiblemente, en comparación con el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 generados en dicha célula de producción en ausencia de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral tal como se reivindica. También se describe en el presente documento una alternativa del método anterior, en el que en la etapa (a) el polipéptido pIX adenoviral de una secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral se expresa bajo el control de un promotor heterólogo.

El término “rendimiento”, tal como se usa en el contexto de la producción de virus en células de producción, se conoce en la técnica que se refiere al número de virus infecciosos que se recogen de dichas células de producción. Puede lograrse la cuantificación de virus para determinar el rendimiento por medio de diversos métodos que proporcionan títulos de virus relativos o absolutos. Por ejemplo, los ensayos basados en placa son métodos bien conocidos para determinar la concentración de virus. Los métodos adicionales incluyen, por ejemplo, determinar la dosis infectiva de cultivo tisular al 50% (TCID<sub>50</sub>), realizar ensayos de enfoque fluorescentes, ensayos de proteínas (por ejemplo, ensayo de hemaglutinación, ensayo bicinconínico, ensayo de inmunodifusión radial individual), microscopía electrónica de transmisión (TEM), citometría de flujo, qPCR, o ensayos de inmunoadsorción ligados a enzimas (ELISA). Todos estos métodos se conocen bien en la técnica y se describen, por ejemplo, Kaufmann, S.H.; Kabelitz, D. (2002). *Methods in Microbiology* vol. 32: Immunology of Infection. Academic Press. ISBN 0-12-521532-0. Preferiblemente, se realiza la cuantificación por dilución limitada de reservas de virus e infección de células 293 seguido por tinción inmunohistoquímica para la proteína hexón o recuento de células fluorescentes (UFF, unidades formadoras de fluorescencia) para determinar el rendimiento (Mittereder N. *et al.* J. Virol. (1996) 70:7498-509).

Un “aumento” en el rendimiento tal como puede lograrse con el método de la invención, en el que el aumento va a determinarse en relación con el rendimiento obtenido en, preferiblemente, el mismo sistema experimental, cuando el polipéptido pIX no se expresa según el método de la invención. En otras palabras, cuando un método de producción sólo difiere esencialmente del método de la invención en ausencia en que el polipéptido pIX no se expresa según el método de la invención, el sistema experimental es el mismo y el rendimiento de virus será menor. Normalmente, el rendimiento de genomas de adenovirus (vg) producido por células oscila entre 1E+03 y 1E+4 genomas por célula. En la preparación de adenovirus purificada final, el título logrado con métodos del estado de la técnica oscila entre normalmente 1E+10 y 1E+12 vg/ml. Se reconoce que las preparaciones de adenovirus pueden concentrarse adicionalmente aplicando métodos conocidos en la técnica. Tal como resulta evidente a partir de la sección de ejemplos, estos valores podrían aumentarse significativamente (véase la tabla 3b). Según el método de la invención, el rendimiento aumentará, en comparación, al menos el 10% tal como al menos (para cada valor) el 15%, el 20%, el 30%, el 40%, el 50, el 60%, el 70%, el 80%, el 90% o el 100%. Más preferiblemente, el rendimiento aumentará en comparación al menos (para cada valor) el 110%, tal como el 150%, el 200%, el 250%, el 300%, el 400%, el 500% o el 750%. Lo más preferido son aumentos en el rendimiento de al menos (para cada valor) el 1000%, el 2000%, el 3000% o el 4000%. También se prevén mayores aumentos en el rendimiento.

El término “de replicación no competente” en el contexto de adenovirus se conoce en la técnica que se refiere a adenovirus que no pueden replicarse en una célula huésped tras la infección por dicho virus. Esto puede lograrse mediante diversos medios tales como delección de al menos partes de la región E1, delección adicional de al menos partes de la región E1 y E3, o al menos partes de las regiones E2 y E4 (revisado en Russell W.C. J. Gen. Virol. (2000) 81:2573-2604). Según la invención, los adenovirus se vuelven de replicación no competente al tener al menos una parte de la región E1 delecionada. Esta parte es crítica para la replicación en una célula huésped de manera que, en su ausencia, el virus no puede replicarse en una célula huésped. La delección abarca al menos una parte de la región génica E1A, dando como resultado una proteína que hace que el adenovirus sea de replicación no competente. Preferiblemente, se deleciona toda la región E1 que abarca las regiones génicas E1A y E1B. Los genes delecionados los complementa funcionalmente una célula de producción. De ese modo, las secuencias que codifican para pIX se mantienen preferiblemente en el genoma del virus.

Los adenovirus se han estudiado ampliamente durante algunas décadas con la consecuencia de que su estructura, organización y secuencia genómicas se han descrito en detalle (Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 6ª eds. 2007, Filadelfia: Lippincott-Raven). En resumen, los adenovirus son virus icosaédricos sin envuelta que se componen de una nucleocápside y un genoma lineal bicatenario. La familia contiene los géneros *Atadenovirus*, *Aviadenovirus*, *Ichtadenovirus*, *Mastadenovirus* y *Siadenovirus*. Preferiblemente, el adenovirus pertenece al género *Mastadenovirus* y es un adenovirus humano. Los adenovirus humanos se agrupan en los

subgrupos (también denominados especies en el presente documento) A a F, que comprenden actualmente 57 serotipos. Dentro de los adenovirus humanos, se prefiere que el adenovirus sea un adenovirus del subgrupo D.

La organización genómica es similar en todos los diversos géneros de adenovirus. El genoma comprende hasta 40 genes que se han clasificado como genes tempranos y tardíos. La organización genómica de adenovirus humanos que pertenecen al género *Mastadenovirus* se conserva con la región E1A y E1B situadas directamente después de la repetición terminal invertida (ITR) izquierda. El gen temprano retardado de la proteína IX se encuentra sólo en *Mastadenovirus* y se sitúa en todos los adenovirus que pertenecen a este género directamente después del gen E1B (Benkő M y Harrach B, págs. 3-36 en *Adenoviruses: Model and vector in Virus-host interactions*. Dörfler W., Böhm P. editores, Springer Verlag 2003).

El término "célula de producción" tal como se usa según la invención se refiere a una célula que se usa para producir los adenovirus según la invención. Las células correspondientes también se denominan en la técnica células de empaquetamiento. Como células de producción, pueden usarse células que pueden infectarse mediante adenovirus. Para la producción de vectores de adenovirus usados en seres humanos, debe estar disponible un banco de células maestro para la producción bajo BPF. Actualmente, este es el caso para 3 células de producción comercialmente disponibles que incluyen las células 293, Per.C6 y CAP (Kovesdi I y Hedley S.J. *Viruses* 2010; 2:1681-1703). Preferiblemente, se usan células de mamífero tales como células humanas. La configuración genética de una célula de producción depende de la estrategia empleada para generar virus. Según la invención, se producen adenovirus mediante complementación de elementos adenovirales codificados por secuencias de ácido nucleico introducidas en la célula de producción con elementos adenovirales presentes dentro de dicha célula de producción.

Por tanto, células de producción según la invención son células que se han manipulado de manera que pueden producirse adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1. Dicha manipulación se refiere a la expresión de los elementos adenovirales con gen E1 deleccionado en la producción de adenovirus de primera generación con E1 o E1 y E3 deleccionadas, y opcionalmente elementos adicionales de la región E2 y E4 en vectores de adenovirus de segunda generación. Las secuencias codificantes de dichos elementos adenovirales se han incorporado o bien en forma expresable en el ADN genómico de la célula de producción o bien están presentes de manera episomal dentro de dicha célula de producción. Dichos elementos adenovirales complementan los elementos adenovirales codificados por el genoma adenoviral parcial que se introduce en dicha célula de producción por medio de transducción o por medio de transfección. Como resultado de dicha complementación, todos los elementos adenovirales necesarios para la producción y el ensamblaje de adenovirus de replicación no competente que tienen la región E1 deleccionada se expresan en las células de producción según la invención. Como consecuencia de todos los elementos incluyendo el polipéptido pIX que está expresándose en las células de producción en cultivo, se ensamblan adenovirus de replicación no competente que tienen la región E1 deleccionada para formar virus y, por tanto, se producen. Por tanto, el método según la invención puede referirse explícitamente a una etapa adicional (c) tras la etapa (b) de cultivo de las células de producción en condiciones adecuadas para el ensamblaje y la producción. Se conocen bien en la técnica condiciones correspondientes (Armendáriz-Borunda J. *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.* 2011; 112:415-21). El método puede comprender una etapa adicional tras las etapas mencionadas anteriormente de recogida de los adenovirus producidos. Las técnicas de recogida se conocen bien en la técnica e implican normalmente liberación de vectores de adenovirus intracelulares, y purificación usando ultracentrifugación cromatográfica o en CsCl, así como descongelación y congelación repetidas de las células de producción tal como resulta evidente a partir de la sección de ejemplos.

Se conocen en la técnica estrategias de producción correspondientes y se describen, por ejemplo, en *Adenovirus Methods and Protocols* (1998), Editor William S. Wold, *Methods in Molecular Medicine* volumen n.º: 21. Preferiblemente, se emplea un método tal como se describe en Ann E. Tollefson *et al.* *Preparation and Titration of CsCl-Banded Adenovirus Stock in Adenovirus Methods and Protocols* (1998), Editor William S. Wold, *Methods in Molecular Medicine* volumen n.º: 21 que se basa en la delección de las regiones génicas E1A y E1B de las secuencias adenovirales introducidas en las células de producción, en el que las células de producción expresan la proteína E1A, E1B y pIX. Preferiblemente se usan células 293 y CAP.

Los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una parte de la región E1 deleccionada son los productos génicos codificados por los siguientes genes tempranos y tardíos: E2, E3, E4, genes tardíos L1-L5 y otros productos génicos de adenovirus no deleccionados tales como ARN de VA y secuencias que abarcan repeticiones terminales invertidas izquierda y derecha, así como la región en el sentido de 3' de la ITR izquierda que abarca la secuencia de empaquetamiento de adenovirus. Se conoce en la técnica que son necesarios productos génicos adenovirales para el ensamblaje y la producción de adenovirus tal como se define en el presente documento. Tal como se detalló anteriormente, las etapas (a) y (b) del método de la invención proporcionan el ensamblaje y por tanto la producción de los adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 en las células de producción con un rendimiento aumentado en comparación con el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 generados en dicha célula de producción en ausencia de dicha secuencia de ácido nucleico que comprende la secuencia codificante para dicho polipéptido pIX adenoviral.

Preferiblemente, el adenovirus tal como se genera según el método de la invención también comprende un transgén o unidad de transcripción para la expresión de los genes de adenovirus que van a complementarse y expresarse.

Por tanto, la célula de producción célula también comprende una secuencia transgénica o bien como parte de una secuencia de ácido nucleico que se ha introducido en dicha célula por medio de transducción o transfección, por ejemplo como parte del mismo constructo que codifica para los elementos adenovirales, o bien como parte de la célula de producción que está presente dentro del ADN genómico de dicha célula o sobre una molécula de ácido nucleico episomal (Lassam NJ. Cell. 1979; 18:781-91; Kovessi I y Hedley SJ. Viruses 2010; 2:1681-1703).

La "secuencia de ácido nucleico que codifica para el polipéptido pIX", es decir la secuencia codificante para el polipéptido pIX adenoviral, comprende la información genética de modo que tras la expresión se obtiene un polipéptido pIX adenoviral. Dicha secuencia codificante puede comprender secuencias codificantes que se encuentran de manera natural en adenovirus, es decir el gen de pIX, así como la secuencia de ADNc y secuencias codificantes de pIX mutadas (que comprenden, por ejemplo, deleciones, adiciones o sustituciones) siempre que dichos mutantes sigan siendo funcionales en el sentido de la invención, es decir aumentan el rendimiento de virus. Por tanto, la invención también incluye fragmentos de la secuencia codificante de pIX y por tanto también fragmentos del polipéptido pIX (polipéptidos pIX parciales), siempre que dichos fragmentos de polipéptido pIX sigan siendo funcionales en el sentido descrito en el presente documento. El experto puede determinar experimentalmente si una secuencia de pIX mutada es en este sentido funcional, por ejemplo, comparando los rendimientos obtenidos con una secuencia codificante de pIX mutada y una secuencia codificante de pIX no mutada. La ubicación del gen pIX dentro del genoma de un adenovirus es en el sentido de 3' de la región génica E1B y en el sentido de 5' de la región génica L1-52K tardía principal. En el adenovirus Ad19a, la secuencia codificante de pIX se extiende desde el codón de iniciación en la posición 3454 hasta la posición 3858 de la secuencia de ADN de Ad19a depositada en el National Center for Biotechnology Information (NCBI), 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 EE.UU., con el número de registro CS301726 (número de versión GI:109115055), que puede recuperarse usando la dirección de internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, y dicho número de registro. El experto en la técnica puede identificar la secuencia codificante de pIX en otros adenovirus basándose en métodos bien establecidos tales como, por ejemplo, alineaciones de secuencia de supuestas secuencias codificantes de pIX con secuencias codificantes de pIX conocidas. En este sentido y para evaluar el nivel de identidad entre dos secuencias de nucleótidos o proteína, pueden alinearse electrónicamente usando programas informáticos adecuados conocidos en la técnica. Tales programas comprenden BLAST (Altschul *et al.*, J. Mol. Biol. 1990, 215: 403), variantes de los mismos tales como WU-BLAST (Altschul & Gish, Methods Enzymol. 1996, 266: 460), FASTA (Pearson & Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988, 85: 2444) o implementaciones del algoritmo de Smith-Waterman (SSEARCH, Smith & Waterman, J. Mol. Biol. 1981, 147: 195). Estos programas, además de proporcionar una alineación de secuencias por parejas, también notifican el nivel de identidad de secuencia (habitualmente en porcentaje de identidad) y la probabilidad de aparición de la alineación por casualidad (valor de P). Pueden usarse programas tales como CLUSTALW (Higgins *et al.*, Nucleic Acids Res. 1994, 22: 4673) para alinear más de dos secuencias. Lo mismo es cierto también para la secuencia requerida para la actividad del promotor de pIX ubicada en el sentido de 5' del codón de iniciación de la secuencia codificante de pIX.

El término "polipéptido" según la presente invención describe un grupo de moléculas que consisten en más de 30 aminoácidos. Los polipéptidos pueden formar además dímeros, trímeros y oligómeros superiores, es decir que consisten en más de una molécula de polipéptido. Las moléculas de polipéptido que forman tales dímeros, trímeros, etc. pueden ser idénticas o no idénticas. Las estructuras de orden superior correspondientes se denominan, por consiguiente, homo o heterodímeros, homo o heterotrímeros, etc. Los homo o heterodímeros etc. también se encuentran bajo la definición del término "polipéptido". Los términos "polipéptido" y "proteína" se usan de manera intercambiable en el presente documento y también se refieren a polipéptidos modificados de manera natural en los que la modificación se efectúa por ejemplo mediante glicosilación, acetilación, fosforilación y similares. Tales modificaciones se conocen bien en la técnica.

Las secuencias de ácido nucleico (incluyendo secuencias codificantes, secuencias de promotor, secuencias genómicas, etc. a las que se hace referencia en el presente documento), según la presente invención, incluyen ADN, tal como ADNc o ADN genómico, y ARN. Se incluyen además moléculas que imitan a ácido nucleico conocidas en la técnica tales como derivados sintéticos o semisintéticos de ADN o ARN y polímeros mixtos, tanto cadenas sentido como antisentido. Pueden contener bases de nucleótidos no naturales o derivatizadas adicionales, tal como apreciarán fácilmente los expertos en la técnica. En una realización preferida el polinucleótido o la(s) molécula(s) de ácido nucleico es/son ADN. Tales moléculas que imitan a ácido nucleico o derivados de ácido nucleico según la invención incluyen ácido nucleico de fosforotioato, ácido nucleico de fosforamidato, ácido ribonucleico de 2'-O-metoxietilo, ácido nucleico de morfolino, ácido nucleico de hexitol (HNA), ácido nucleico peptídico (PNA) y ácido nucleico bloqueado (LNA) (véase, por ejemplo, Braasch y Corey, Chemistry & Biology 8, 1-7 (2001)). LNA es un derivado de ARN en el que el anillo de ribosa está constreñido por una unión de metileno entre el 2'-oxígeno y el 4'-carbono.

Según la invención, el promotor que dirige la expresión del polipéptido pIX, en una realización, es una combinación de al menos un promotor de pIX mínimo adenoviral endógeno, es decir el promotor de pIX de la especie de adenovirus cuyo rendimiento va a aumentarse, y un promotor heterólogo, es decir que se origina a partir de una especie de adenovirus diferente o que no se origina a partir de un adenovirus en absoluto. En este sistema mínimo, el promotor de pIX consiste en la secuencia requerida para la actividad del promotor de pIX. Preferiblemente, dicha secuencia está ubicada inmediatamente en el sentido de 5', es decir sin secuencias intermitentes, del codón de iniciación de la secuencia codificante de pIX, en el que la secuencia es la secuencia presente en el ADN genómico

del respectivo adenovirus. En otras palabras, un promotor correspondiente comprende al menos o consiste en la secuencia requerida para la actividad del promotor de pIX ubicada en el sentido de 5' del codón de iniciación de la secuencia codificante de pIX en relación con el ADN viral genómico. El promotor de pIX se ha analizado en detalle y la secuencia activa mínima se ha identificado usando el método de NNPP para encontrar promotores eucariotas y procariotas en una secuencia de ADN (Reese, M.G. Diploma Thesis, 1994, German Cancer Research Center, Heidelberg; Reese, M.G. y Eeckman, F.H. (1995) "Novel Neural Network Algorithms for Improved Eukaryotic Promoter Site Recognition". The Seventh International Genome Sequencing and Analysis Conference, Hilton Head Island, Carolina del Sur; Reese, M.G., Harris, N.L. y Eeckman, F.H. (1996) "Large Scale Sequencing Specific Neural Networks for Promoter and Splice Site Recognition" Biocomputing: Proceedings of the 1996 Pacific Symposium editado por Lawrence Hunter y Terri E. Klein, World Scientific Publishing Co, Singapur, 1996, 2-7 de enero de 1996). Se entiende que la invención no está limitada a un promotor de pIX mínimo, sino que debe estar presente al menos un promotor de pIX mínimo. Por tanto, el promotor de pIX puede incluir además secuencias de promotor de pIX adenoviral. Por ejemplo, y con respecto a la secuencia de adenovirus de serotipo 19a humano del subgrupo D, la secuencia de promotor de pIX requerida para la actividad del promotor de pIX comienza en la posición 3390, es decir inmediatamente en el sentido de 5' del codón de iniciación de la secuencia codificante de pIX, e incluye al menos la secuencia hasta la posición 3439 con respecto a la secuencia de ADN de serotipo 19a disponible con el número de registro CS301726 (número de versión GI:109115055). La secuencia de promotor de pIX puede extenderse adicionalmente en el sentido de 5' tal como, hasta 100 pb en el sentido de 3' del codón de iniciación de la proteína E1B-55K correspondiente a la posición 1982 de toda la secuencia genómica de serotipo 19a, o hasta (para cada valor) 500, 750, 1000, 1250 ó 1500 pb en el sentido de 3' de dicha posición. El experto puede identificar la secuencia de promotor requerida para la actividad del promotor de pIX en cualquier adenovirus mediante métodos de rutina, tales como los explicados de manera resumida anteriormente en el presente documento incluyendo alineaciones de secuencias. El promotor de pIX endógeno está ubicado en el sentido de 3' de un promotor heterólogo que puede aumentar el nivel de expresión del polipéptido pIX por encima del nivel de expresión logrado cuando sólo el promotor de pIX endógeno dirige la expresión del polipéptido pIX. Preferiblemente, el aumento es un aumento de al menos (para cada valor) el 10%, tal como el 20%, el 30%, el 40% y el 50%. Se prefieren más aumentos de al menos (para cada valor) el 60%, el 80%, el 100%, el 200%, el 500% y lo más preferido aumentos de al menos el 1000%, en el que también se prevén aumentos superiores. En otras palabras, el promotor heterólogo es un promotor de la expresión que puede aumentar el nivel de expresión del polipéptido pIX en combinación con el promotor de pIX endógeno y en comparación con este último promotor solo. Se conocen en la técnica diversos promotores de expresión que pueden mediar en la expresión en una célula de producción dada. Estos promotores de expresión pueden someterse a prueba según el método de la invención en cuanto a si pueden aumentar el nivel de expresión del polipéptido pIX por encima del nivel de expresión logrado cuando sólo el promotor de pIX endógeno dirige la expresión del polipéptido pIX. Por ejemplo, el promotor heterólogo puede ser un promotor de pIX heterólogo, en el que las definiciones anteriores para el promotor de pIX endógeno se aplican completamente al promotor de pIX heterólogo. Preferiblemente, los promotores de pIX heterólogos se usan sólo como promotores heterólogos en combinación con promotores de pIX endógenos, en cuyo caso el promotor heterólogo en el punto (ii), es decir el promotor alternativo que controla la expresión del polipéptido pIX descrito en el presente documento, no es un promotor de pIX heterólogo. Como alternativa a la combinación descrita anteriormente de promotor de pIX endógeno y promotor heterólogo, se describe en el presente documento que puede usarse un promotor heterólogo solo para dirigir la expresión del polipéptido pIX. Se entiende que deben lograrse los mismos requisitos en cuanto al aumento de los niveles de expresión del polipéptido pIX tal como se estipula para la combinación de promotor de pIX endógeno y promotor heterólogo definida anteriormente en el presente documento. Como tales, algunos promotores heterólogos que pueden usarse en combinación con el promotor de pIX endógeno no pueden usarse aislados. El promotor heterólogo puede ser un promotor constitutivo o inducible. Se seleccionan promotores heterólogos, por ejemplo, del grupo que consiste en CAG, CMV, PKG, SV40, EF1alfa y RSV. La secuencia codificante de pIX y el promotor son parte de una secuencia de ácido nucleico, en la que la secuencia de ácido nucleico puede ser parte de las secuencias adenovirales introducidas en las células de producción por medio de transducción o transfección adenoviral, o, alternativamente, puede estar presente en la célula producción. Tal como se reivindica, la secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral bajo el control del promotor es parte del genoma adenoviral.

Las etapas (a) y (b), preferiblemente, se realizan simultáneamente para garantizar la presencia de polipéptido pIX durante el ensamblaje y la producción de adenovirus. Si se cumple este último requisito, la etapa (a) puede realizarse antes de la etapa (b). Generalmente, la expresión del polipéptido pIX ha de mantenerse siempre que vayan a producirse adenovirus.

Se ha descrito que el polipéptido pIX de adenovirus puede tener muchos papeles (Parks RJ. Mol Ther. 2005; 11:19-25) incluyendo en el empaquetamiento del genoma y como activador de la transcripción, por lo cual se cree que pIX es prescindible para la replicación viral. El papel principal de pIX es la estabilización de la cápside que conduce a resistencia a la temperatura mejorada (Colby W.W., y Shenk T. J. Virol 1981; 39:977-980). Varias líneas celulares de producción de adenovirus, por ejemplo, células 293, contienen secuencias de E1A/E1B contiguas que abarcan el pIX de adenovirus tipo 5 humano, mientras que otras líneas celulares (Per.C6) carecen de secuencias de pIX (Kovesdi I., y Hedley S.J. Viruses 2:1681-1703, 2010). Se ha demostrado la producción de vectores de adenovirus de tipo distinto de 5 en células 293 para Ad19a humano (Ruzsics Z *et al.*, J. Virol. 80:8100-8113, 2006) y vectores de adenovirus C68 de chimpancé con un rendimiento variable. Sorprendentemente, se encontró que el polipéptido pIX,



cuando se expresa durante la producción de adenovirus según la presente invención, da como resultado un aumento en el rendimiento de adenovirus. Tal como resulta evidente a partir de la sección de ejemplos, pudieron observarse aumentos significativos en experimentos realizados en adenovirus serotipo 19a humano. Los aumentos en el rendimiento pudieron observarse independientemente del método para introducir secuencias adenovirales en las células de producción. Este hallazgo es importante en vista del continuo interés en vectores de adenovirus y vacunas ya que permite establecer métodos de producción con rendimiento alto y fiable. La expresión de pIX según la presente invención también aumentó la eficiencia de reconstitución de vectores de adenovirus tras la transfección del genoma del virus en células 293. Las aplicaciones de esta invención incluyen la generación de bibliotecas basadas en adenovirus, tales como una biblioteca de expresión, que pueden generarse ahora de manera más eficiente. Se entiende que el aumento en el rendimiento puede desempeñar una parte particularmente importante en la producción de adenovirus a gran escala, en donde aumentos incluso mínimos en el rendimiento pueden proporcionar ventajas significativas (por ejemplo, financieras). Tal producción a gran escala se refiere a producción de adenovirus en fermentadores de al menos 2000 l tales como fermentadores de al menos (para cada valor) 3000 l, 4000 l, 5000 l, 6000 l, 7000 l, 8000 l, 9000 l o más de 10000 l.

Las definiciones en relación con la realización principal facilitadas anteriormente en el presente documento, también se aplican cambiando lo que se deba cambiar a las realizaciones a continuación en el presente documento a menos que se establezca explícitamente otra cosa.

En una realización adicional, la invención se refiere a un método para la construcción de una biblioteca de adenovirus de replicación no competente, en el que los adenovirus tienen al menos una delección parcial en la región E1, que comprende las etapas de: (a) proporcionar una o más secuencias de ácido nucleico en forma expresable que comprenden al menos dos genomas adenovirales parciales, comprendiendo además cada genoma adenoviral parcial al menos un transgén, en el que los al menos dos genomas adenovirales parciales y/o los dos transgenes difieren entre sí; (b) introducir la una o más secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) en células de producción que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico en forma expresable que comprenden un genoma adenoviral parcial que complementa cada genoma adenoviral parcial comprendido por la una o más secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) mediante transfección, en el que cada genoma adenoviral complementado codifica para los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus diferentes y comprende la secuencia codificante para un polipéptido pIX adenoviral bajo el control de al menos un promotor de pIX endógeno mínimo y un promotor heterólogo; y (c) cultivar las células de producción en condiciones adecuadas para el ensamblaje y la producción de dichos adenovirus diferentes, construyendo de ese modo dicha biblioteca de adenovirus de replicación no competente tal como se reivindica. También se describe en el presente documento una alternativa del método anterior para la construcción de una biblioteca de adenovirus de replicación no competente, en el que la secuencia codificante para un polipéptido pIX adenoviral está bajo el control de un promotor heterólogo.

Las definiciones de la realización principal también se aplican a esta realización cambiando lo que se deba cambiar, en particular y sin limitación lo que se refiere a las secuencias codificantes de pIX, secuencias de promotor de pIX, promotor heterólogo, transgén, células de producción, estrategia de producción de adenovirus, condiciones de cultivo adecuadas para el ensamblaje y la producción de adenovirus.

Se conocen en la técnica bibliotecas de adenovirus que se refieren a una colección de virus que difieren entre sí, en las que la biblioteca puede adoptar la forma de células de producción que albergan dichos virus, virus aislados o secuencias de ácido nucleico de adenovirus que codifican para dichos adenovirus que constituyen la biblioteca. Según la presente invención, una biblioteca de adenovirus se refiere a la colección de al menos dos adenovirus de replicación no competente diferentes que tienen al menos una delección en la región E1, preferiblemente al menos  $10^1$ ,  $10^2$ ,  $10^3$ ,  $10^4$ ,  $10^5$  o al menos  $10^6$ , generados en células de producción.

Tal como se detalló anteriormente para la reivindicación principal, la producción de un adenovirus se basa en la introducción de secuencias adenovirales en las células de producción que ya comprenden secuencias adenovirales de modo que, tras la introducción, todos los elementos necesarios para el ensamblaje y la producción de adenovirus pueden expresarse a partir de las secuencias adenovirales presentes en la célula. Como tal, el genoma adenoviral parcial tal como se le hace referencia en la etapa (a) de esta realización lo complementará la célula de producción. No es necesario que el genoma adenoviral parcial se asemeje a un tramo contiguo del genoma de adenovirus sino que puede comprender secuencias adicionales intermitentes, tales como el transgén, secuencias reguladoras adicionales o puede comprender delecciones o adiciones terminales. Los al menos dos genomas de adenovirus parciales pueden estar codificados por la misma secuencia de ácido nucleico o pueden estar cada uno compuesto por una secuencia de ácido nucleico independiente. Dicha secuencia de ácido nucleico debe estar en forma expresable de modo que los elementos codificados por dicha secuencia puedan expresarse tras la introducción en la célula de producción. Esto puede lograrse mediante métodos bien conocidos en la técnica e incluye habitualmente la presencia de promotores, en los que los promotores pueden ser los promotores adenovirales endógenos que dirigen cada uno la expresión del gen asociado endógenamente o vectores de expresión heterólogos. Los al menos dos adenovirus que constituyen la biblioteca generada según el método de la invención deben ser diferentes. Esto se logra proporcionando secuencias que constituyen el genoma adenoviral parcial que son diferentes y preferiblemente dan como resultado un fenotipo diferente del respectivo adenovirus. Alternativamente o además, el transgén puede ser diferente. De manera concebible, si el genoma adenoviral es diferente en el sentido de que se requieren diferentes secuencias de complementación en las células de producción para el ensamblaje y la producción de virus,

la célula de producción para cada secuencia de ácido nucleico que comprende un genoma adenoviral parcial debe ser diferente y la introducción en la etapa (b) debe realizarse selectivamente. Preferiblemente, los requisitos para las células de producción son los mismos que para los al menos dos genomas adenovirales, permitiendo así la construcción de la biblioteca de adenovirus basándose en una clase de célula de producción.

5 Según la etapa (b) del método de la invención, las secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) se introducen por medio de transfección. El término "transfección" según la invención se refiere a la introducción de secuencias de ácido nucleico en una célula eucariota por medio de métodos no virales tales como, por ejemplo, métodos basados en sustancias químicas (fosfato de calcio, liposomas, DEAE-dextrano, polietilimina, nucleofección), métodos no químicos (electroporación, sonoporación, transfección óptica, electrotransferencia de genes, suministro hidrodinámico), y métodos basados en partículas (pistola génica, magnetofección, impalefacción).

El método puede comprender la etapa adicional de recoger al menos dos adenovirus diferentes tras la etapa (c).

El hallazgo de que la expresión del polipéptido pIX adenoviral tal como se define en el presente documento aumenta el rendimiento, en particular cuando se transfectan secuencias adenovirales, es especialmente ventajoso cuando se construyen bibliotecas adenovirales que se basan en la introducción de los diferentes constructos de ácido nucleico adenoviral por medio de transfección. De este modo, el rendimiento de los diferentes adenovirus generados puede potenciarse significativamente y aumentarse la complejidad de una biblioteca. La complejidad de una biblioteca está determinada por el número de adenovirus diferentes presentes en la mezcla de adenovirus complejos resultantes en comparación con el número transfectado inicialmente de diferentes constructos de ácido nucleico adenovirales. Sin querer restringirse o limitarse a una teoría científica específica, se supone que el polipéptido pIX afecta ventajosamente a la reconstitución del adenovirus en las células de producción. En una versión alternativa de esta realización, la una o más secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) se introducen mediante transducción.

En una realización preferida del primer método de la invención mencionado, la una o más de dichas secuencias codificantes de la etapa (b) se introducen en la célula de producción para la expresión (a) mediante transducción usando los adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 que van a producirse en la célula; o (b) mediante transfección.

El término "transducción" tal como se usa según el método de la invención se refiere a la introducción de secuencias codificantes de la etapa (b) en dicha célula de producción mediante infección con el adenovirus que va a producirse en dicha célula de producción. El término "transfección" se ha definido anteriormente en el presente documento, aplicándose dicha definición cambiando lo que se deba cambiar también a esta realización. Tal como puede observarse a partir de la sección de ejemplos, puede lograrse un aumento en el rendimiento con ambos métodos para introducir la una o más secuencias codificantes, sin embargo, con una magnitud diferente. Cuando se introducen ácidos nucleicos que codifican para un adenovirus de replicación no competente tal como se define en el presente documento por medio de transfección en células de producción, el rendimiento resultante de adenovirus aumentó fuertemente hasta 39 veces cuando además del promotor de pIX proximal endógeno al menos estaba presente un promotor heterólogo adicional. Se usó la combinación del promotor mínimo de pIX de adenovirus tipo 5 humano y/o el promotor de SV40. En una configuración diferente, se imitó un proceso de fermentación y se transdujeron las células de producción con una cantidad definida de inóculo de virus. En este ejemplo la presencia de secuencias de promotor además de la secuencia de promotor proximal endógeno en el sentido 5' del codón de iniciación de pIX aumentó el rendimiento de virus y acortó el tiempo hasta la recogida. Esto tiene implicaciones para la fermentación eficaz y productiva a gran escala.

Tal como se reivindica, el adenovirus es un adenovirus humano del subgrupo D, tal como serotipo 19a. En otra realización preferida de la invención, el método comprende además la etapa de evaluar el nivel de expresión de dicha proteína pIX en la célula de producción y/o el aumento del rendimiento de dichos adenovirus.

Se entiende que dependiendo de qué resultado va a evaluarse, puede realizarse dicha etapa adicional sólo tras haberse producido los adenovirus. La evaluación del aumento del rendimiento de los adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 se realizará tras haberse recogido dichos virus, mientras que la evaluación del nivel de expresión de dicha proteína pIX en la célula de producción puede realizarse tras la etapa (a) del método de la invención. La evaluación de dichos parámetros, en particular en combinación, puede ser ventajosa en la optimización (adicional) de la producción de adenovirus tal como se define en el presente documento.

En una realización adicional, la invención se refiere a una célula de producción para generar adenovirus humanos de replicación no competente del subgrupo D con la excepción del serotipo 19a que tiene al menos una delección parcial en la región E1, que comprende secuencias de nucleótidos que codifican para un polipéptido pIX adenoviral bajo el control de (a) al menos un promotor de pIX mínimo endógeno y un promotor heterólogo; y (b) secuencias codificantes para los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus del subgrupo D. En una alternativa descrita en el presente documento, la célula de producción comprende secuencias de nucleótidos que codifican para un polipéptido pIX adenoviral bajo el control de un promotor heterólogo y secuencias codificantes para los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus del subgrupo D.

Las definiciones de la realización principal también se aplican a esta realización cambiando lo que se deba cambiar, en particular y sin limitación lo que se refiere a las secuencias codificantes de pIX, secuencias de promotor de pIX, promotor heterólogo, transgén, célula de producción, estrategia de producción de adenovirus, condiciones de cultivo adecuadas para el ensamblaje y la producción de adenovirus.

- 5 Según la invención, una célula de producción tal como se define en esta realización puede usarse, por ejemplo, según el método de la invención, para lograr un aumento en el rendimiento de adenovirus humanos de replicación no competente del subgrupo D con la excepción del serotipo 19a.

10 En una realización preferida del método o la célula de producción de la invención, el adenovirus del subgrupo D se selecciona del grupo que consiste en los serotipos 8, 9, 13, 15, 17, 19, 20, 22 a 25, 27 a 30, 32, 33, 36 a 39, 42 a 49 y 51.

15 En otra realización preferida del método o la célula de producción de la invención, la célula de producción se selecciona del grupo que consiste en una célula de producción HEK293, una célula de producción Per.C6, una célula CAP, una célula de producción GH329 y una célula de producción pTG6559. Tal como se ha explicado de manera resumida anteriormente en el presente documento, el sistema de la célula de producción dicta qué secuencias adenovirales tienen que introducirse en la célula de producción con el fin de tener todos los elementos adenovirales necesarios para el ensamblaje y la producción expresados en dicha célula de producción. Cuando se usa la célula HEK293, en los vectores de adenovirus pueden delecionarse las regiones génicas E1A y E1 B así como opcionalmente el gen de pIX. La célula HEK 293 se transformó mediante inserción de las secuencias de E1A y E1B de adenovirus tipo 5 humano desde el nucleótido 1 al 4344 en el cromosoma 19 a 19q13.2 (Graham F.L. *et al.* J. Gen. Virol. 1977; 36:59-74). La célula PER.C6 se derivó de retinoblastos embrionarios humanos y contiene las secuencias de E1A y E1B de adenovirus tipo 5 humano desde el nucleótido 459 hasta el 3510. Por consiguiente, en los respectivos genomas de adenovirus que van a introducirse en células PER.C6 pueden delecionarse las regiones génicas E1A y E1B (Fallaux F.J. *et al.*, Hum. Gene Ther. 1998; 9:1909-1917). Las células CAP son similares a las células N52.E6 derivadas de amniocitos humanos transformadas por los genes E1A y E1B de adenovirus tipo 5 humano. Las células tienen las regiones génicas e1A y E1B desde el nucleótido 459-3510 insertadas en el genoma, y además un casete de expresión diferenciado para la expresión de pIX (Schiedner G. *et al.*, Hum. Gene Ther. 2000; 11:2105-2116). Por consiguiente, para las células HEK293, PER.C6 y CAP, en los respectivos genomas de adenovirus que van a introducirse pueden delecionarse las regiones génicas E1A y E1B. Estas células pueden generarse según las instrucciones facilitadas en los artículos científicos mencionados anteriormente y, además, están disponibles comercialmente. Preferiblemente, se usan las células de producción HEK293, Per-C6 o CAP según la invención.

25 En una realización adicional preferida del método o la célula de producción de la invención, el promotor heterólogo es (a) un promotor de pIX mínimo heterólogo; o (b) se selecciona del grupo que consiste en un promotor viral, un promotor celular, promotor sintético y un promotor híbrido.

35 Las definiciones tal como se detallaron anteriormente en el presente documento con respecto al promotor de pIX mínimo heterólogo y el promotor heterólogo se aplican cambiando lo que se deba cambiar a esta realización. Se conocen en la técnica promotores virales, celulares, sintéticos e híbridos y pueden usarse según el método de la invención siempre que puedan aumentar el nivel de expresión del polipéptido pIX por encima del nivel de expresión logrado sólo cuando un promotor de pIX endógeno dirige la expresión del polipéptido pIX. Todos los promotores heterólogos, incluyendo promotores híbridos o sintéticos que comprenden elementos de más un promotor, pueden someterse a prueba para determinar su capacidad para aumentar el nivel de expresión del polipéptido pIX por encima del nivel de expresión logrado cuando sólo un promotor de pIX endógeno dirige la expresión del polipéptido pIX. Los ejemplos de promotores celulares incluyen sin limitación PKG, metalotioneína, EF1-alfa y beta-actina.

40 En una realización adicional preferida del método o la célula de producción de la invención, el promotor de pIX mínimo heterólogo de (a) se origina a partir de un adenovirus serotipo 5 humano.

Tal como resulta evidente a partir de la sección de ejemplos, la combinación del promotor de pIX de adenovirus serotipo 5 humano era suficiente para lograr un aumento significativo en el rendimiento de virus en un protocolo para la reconstitución de virus.

45 En otra realización preferida del método o la célula de producción de la invención, el promotor heterólogo de (b) se selecciona del grupo que consiste en CAG, CMV, PKG, SV40, EF1alfa y RSV.

El uso de promotores de expresión virales está bien establecido en la técnica y cada uno de los parámetros anteriores está bien caracterizado con respecto a su actividad y sistema estructural. Además, cumplen los requisitos funcionales de la invención con respecto al aumento del nivel de expresión de polipéptido pIX. Como tales, son muy adecuados para su uso como promotores heterólogos según la invención.

55 En una realización preferida del método o la célula de la invención, la secuencia codificante para dicho polipéptido pIX adenoviral está también bajo el control de un promotor heterólogo adicional.

Las definiciones facilitadas anteriormente en el presente documento con respecto a promotores heterólogos se

aplican cambiando lo que se deba cambiar a esta realización preferida, en particular con respecto a la naturaleza de los promotores heterólogos y sus combinaciones de promotores heterólogos entre sí o con promotores de pIX endógenos. En esta realización, un promotor heterólogo adicional dirige la expresión de la secuencia codificante de pIX además de los promotores tal como se reivindica en la etapa (a) del método de la invención en la realización principal y en la etapa (a) del método alternativo descrito en el presente documento. En otras palabras, en la etapa (a) tal como se reivindica el promotor de pIX endógeno puede estar ubicado en el sentido de 3' de dos promotores heterólogos y el promotor heterólogo según el método alternativo descrito en el presente documento puede estar ubicado en el sentido de 3' de un promotor adicional. Incluso se prefiere más que al menos uno de los dos promotores heterólogos sea un promotor de pIX heterólogo en esta realización. Lo mismo se aplica también al método alternativo descrito en el presente documento. Por ejemplo, los promotores que dirigen la expresión de la secuencia codificante de pIX son el promotor de pIX endógeno, el promotor de pIX de adenovirus serotipo 5 humano heterólogo y un promotor de SV40; por ejemplo, los promotores según el método alternativo que dirigen la expresión de la secuencia codificante de pIX son un promotor de pIX de adenovirus serotipo 5 humano heterólogo y un promotor de SV40. Lo anterior se ha descrito con respecto a la realización principal, pero se aplica explícitamente cambiando lo que se deba cambiar a las otras realizaciones de la invención. Tal como puede observarse a partir de la sección de ejemplos, se ha mostrado que un sistema de promotor triple correspondiente de promotor de pIX endógeno y dos promotores heterólogos es muy eficaz en el aumento del rendimiento en diferentes escenarios de generación de adenovirus. La presencia de dos promotores heterólogos se espera que logre también un aumento significativo del rendimiento.

También se describe en el presente documento el uso de un polipéptido pIX adenoviral para aumentar el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 en una célula de producción, en el que dichos adenovirus se generan según el método de la invención.

Tal como se ha explicado anteriormente en el presente documento en detalle así como se documenta en la sección de ejemplos, el uso del polipéptido pIX adenoviral es ventajoso porque aumenta significativamente el rendimiento de adenovirus producidos en dichas células de producción.

Con respecto a las realizaciones caracterizadas en esta memoria descriptiva, en particular en las reivindicaciones, se pretende que cada realización mencionada en una reivindicación dependiente se combine con cada realización de cada reivindicación (independiente o dependiente) de la que depende dicha reivindicación dependiente. Por ejemplo, en el caso de una reivindicación independiente 1 que menciona 3 alternativas A, B y C, una reivindicación dependiente 2 que menciona 3 alternativas D, E y F y una reivindicación 3 que depende de las reivindicaciones 1 y 2 y que menciona 3 alternativas G, H y I, ha de entenderse que la memoria descriptiva da a conocer inequívocamente realizaciones correspondientes a las combinaciones A, D, G; A, D, H; A, D, I; A, E, G; A, E, H; A, E, I; A, F, G; A, F, H; A, F, I; B, D, G; B, D, H; B, D, I; B, E, G; B, E, H; B, E, I; B, F, G; B, F, H; B, F, I; C, D, G; C, D, H; C, D, I; C, E, G; C, E, H; C, E, I; C, F, G; C, F, H; C, F, I, a menos que se mencione específicamente otra cosa.

De manera similar, y también en los casos en los que las reivindicaciones independientes y/o dependientes no mencionan alternativas, se entiende que si las reivindicaciones dependientes se refieren otra vez a una pluralidad de reivindicaciones precedentes, se considera que se da a conocer explícitamente cualquier combinación de materia cubierta de ese modo. Por ejemplo, en el caso de una reivindicación independiente 1, una reivindicación dependiente 2 que se refiere otra vez a la reivindicación 1 y una reivindicación dependiente 3 que se refiere otra vez a ambas reivindicaciones 2 y 1, se deduce que la combinación de la materia de las reivindicaciones 3 y 1 se da a conocer de manera clara e inequívoca ya que es la combinación de la materia de las reivindicaciones 3, 2 y 1. En el caso de que esté presente una reivindicación dependiente 4 adicional que se refiere a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, se deduce que la combinación de la materia de las reivindicaciones 4 y 1, de las reivindicaciones 4, 2 y 1, de las reivindicaciones 4, 3 y 1, así como de las reivindicaciones 4, 3, 2 y 1 se da a conocer de manera clara e inequívoca.

La figura muestra:

Figura 1: En las figuras 1A-D se muestra una representación esquemática que incluye mapas de vectores para la construcción de un genoma de adenovirus tipo 19a recombinante que alberga un casete de expresión de GFP con o sin un promotor heterólogo en el sentido de 5' de su secuencia codificante de pIX de Ad19a respectiva.

Los ejemplos ilustran la invención:

Ejemplo 1: Construcción de BAC de adenovirus tipo 19a recombinantes usando recombinación específica de sitio en *E. coli* que expresa Flp recombinasa

Para la construcción de un genoma de adenovirus tipo 19a humano recombinante, se combinaron un primer ácido nucleico de Ad19a pDonorSir19aGFP que contenía un casete de expresión de GFP (pDonorSir19aGFP (SEQ ID NO.: 1), y la molécula de ácido nucleico de Ad19a acceptor pBACSir19a\_SV40 (SEQ ID NO.: 2), y se hicieron reaccionar en células *E. coli* DH10B que albergaban pBACSir19a\_SV40 y el plásmido pCP20 para la expresión condicional de recombinasa FLP. Se introdujo el plásmido pDonorSir19aGFP en las células *E. coli* DH10B por medio de electroporación usando un protocolo convencional. Se mantuvo la molécula de ácido nucleico Ad19a

pBACSir19a\_SV40 en *E. coli* DH10B (o cepas derivadas de *E. coli* K12 equivalentes que carecen del factor F) que albergaba un sistema de expresión condicional para Flp. En este caso, en el ejemplo 1, las células DH10B albergaban el BAC de adenovirus tipo 19a pBACSir19a\_SV40, y la Flp recombinasa la proporcionó el plásmido pCP20, cuya replicación está controlada por un origen de replicación sensible a la temperatura. Se mantuvieron las células DH10B que albergaban pBACSir19a\_SV40 y el pCP20 a 30°C en presencia de ampicilina (50 µg/ml) y cloramfenicol (25 µg/ml). A continuación, se electrotransformaron estas células DH10B con pDonorSir19aGFP y se cultivaron durante 60 minutos a 42°C en ausencia de cualquier antibiótico. La Flp expresada indujo recombinación específica de sitio entre los sitios FRT presentes en pDonorSir19aGFP y pBACSir19a\_SV40, respectivamente. Al mismo tiempo, también comenzó la eliminación de la expresión de Flp, puesto que pCP20 no puede replicarse en *E. coli* a temperatura elevada. Se sembró en placas el cultivo transformado sobre placas de agar que contenían kanamicina (25 µg/ml) y cloramfenicol (25 µg/ml) como agentes de selección. En estas condiciones se seleccionaron *E. coli* que contenían BAC de adenovirus tipo 19a recombinantes recombinados (pRAB19aGFP\_SV40 SEQ ID NO.: 3) en las que al menos un plásmido pDonorSir19aGFP se había recombinado con pBACSir19a\_SV40. Se aisló ADN de cultivos en crecimiento de células DH10B y se analizó la integridad de los productos de reacción mediante digestión por restricción con *KpnI*. Todos los productos de recombinación analizados contenían una copia de una secuencia de vector de Ad19a contigua flanqueada por las ITR de Ad19a (datos no mostrados). En la figura 1A se muestra una representación esquemática y mapas de vectores para la construcción de un genoma de adenovirus tipo 19a recombinante que alberga un casete de expresión de GFP y un promotor de SV40 heterólogo.

#### Ejemplo 2: Reconstitución de y producción de vectores de adenovirus tipo 19a humanos recombinantes en células 293

Se aisló ADN de cultivos de células DH10B que contenían el pRAB19aGFP\_SV40 y se purificó de cultivos durante la noche de *E. coli* saturados (100 ml) en medio LB usando un kit para la preparación de plásmidos. En este caso, se usó el kit Nucleobond PC-100 de Machereyand Nagel, Alemania según las recomendaciones del fabricante. Para la reconstitución de virus, se trató ADN de pRAB19aGFP\_SV40 purificado con 10 U de PacI por µg de ADN durante 2 h según las recomendaciones del fabricante. Posteriormente, se purificó el ADN digerido con PacI usando fenol-cloroformo según protocolos convencionales antes de la transfección en células 293. Brevemente, se digirieron 10 µg ADN de pRAB19a en un volumen de 100 µl durante 1,5 h a 37°C en un baño de agua. Posteriormente, se añadieron 50 µl de fenol/cloroformo (mezcla 1:1) al tubo de reacción (tamaño de copa Eppendorff 1,5 ml, Eppendorf AG, Hamburgo, Alemania) y se agitaron con vórtex durante 20 s. En este caso, se usó el agitador con vórtex MS-3 básico (IKA/KA® Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Alemania). Se centrifugó el tubo en una centrifuga de sobremesa a velocidad máxima (20000 x g) durante 5 min a temperatura ambiente y se transfirieron 80 µl de la fase superior acuosa a un tubo nuevo y se añadieron 10 µl de NaAc 3 M (pH 4,5) y 200 µl de EtOH. Todos los reactivos y productos químicos se adquirieron de CARL ROTH GMBH + CO. KG, Karlsruhe. Se mezcló el tubo con las puntas de los dedos hasta que el ADN precipitado se hizo visible. Además, se incubó el tubo durante 5 min a temperatura ambiente y se sedimentó el ADN en una centrifuga de sobremesa a velocidad máxima durante 15 min a temperatura ambiente. Se retiró cuantitativamente el sobrenadante y se disolvió el sedimento inmediatamente en 20 µl de agua desionizada estéril.

Se transfectaron células HEK-293 sembradas en placa en DMEM (PAA) + FCS al 10% + L-glutamina 2 mM + PS al 1% (medios de cultivo convencionales) en placas de 6 pocillos el día anterior, con el ADN adenoviral usando JetPEI® (Poliplus, Illkirch Cedex, Francia) según las directrices del fabricante y se incubaron durante 3 días a 37°C.

Entonces se desprendieron las células por lavado usando medios de cultivo convencionales, se centrifugaron durante 5 min a 100 g y se resuspendieron en 400 µl de medios de cultivo convencionales. Se liberaron las partículas virales mediante 3 rondas de congelación-descongelación. Brevemente, se congeló la suspensión celular en nitrógeno líquido durante 2 min hasta que la suspensión se solidificó y luego se descongeló en un baño de agua a 37°C durante 2 min. Se repitió este procedimiento 3 veces y se eliminaron los residuos celulares mediante centrifugación a 3500 g durante 10 minutos a 4°C.

Entonces se infectaron células HEK-293 nuevas sembradas en placa el día anterior en placas de 6 pocillos con el lisado celular resultante y se incubaron a 37°C. Cuando las células eran confluentes se expandieron de placas de 6 pocillos a placas de 10 cm. Se cultivaron las células infectadas hasta que se completó el efecto citopático (CPE). Se realizó la recogida tal como se describió anteriormente. Se resuspendió el sedimento celular en 1000 µl de medios de cultivo. Posteriormente, se realizaron 3 rondas de congelación-descongelación tal como se describió anteriormente.

Se sembraron 5E+06 células HEK293 en una placa de 15 cm y se infectaron el día siguiente con 150 µl del inóculo de virus recibido de la segunda placa de 6 pocillos. Se realizó la recogida cuando el cpe casi se completó. Finalmente se recogieron las células tal como se describió anteriormente y se resuspendió el sedimento celular en 400 µl de medios de cultivo. Se determinó el título del vector de adenovirus Ad19a humano recombinante obtenido que expresaba GFP (hAd19aGFP\_SV40) como unidades de formación de fluorescencia (UI) 48 h tras haberse infectado células 293 con diluciones limitadas con adenovirus purificado. Se determinó el título genómico en genomas de vector por medio de QPCR por consiguiente. El título fue de 1,36E+08 UI/ml y el rendimiento de 6,79E+07 UI en total.

Ejemplo 3: Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre la reconstitución de virus

Se construyeron una serie de genomas de vector de adenovirus Ad19a humano recombinante que contenían un casete de expresión para GFP aplicando el mismo método descrito en el ejemplo 1. El primer genoma de vector de adenovirus recombinante contenía un promotor de pIX y un casete de expresión de GFP (pRAB\_pRAB19aGFP\_5pIX, SEQ ID NO.: 4). Se construyó este vector combinando el plásmido donador pDonorSir19aGFP\_5pIX (SEQ ID NO.: 5) y el vector aceptor pBACSir19aGFP (SEQ ID NO.: 7). El segundo genoma de vector de adenovirus recombinante contenía un promotor de SV40 heterólogo en el sentido de 5' de la secuencia codificante de pIX y un casete de expresión de GFP (pRAB\_pRAB19aGFP\_SV40 (SEQ ID NO.: 3)). Se construyó este vector combinando el plásmido donador pDonorSir19aGFP (SEQ ID NO.: 1) y el vector aceptor pBACSir19a\_SV40 (SEQ ID NO.: 2) que contenía una secuencia de promotor de SV40 en el sentido de 5' de la secuencia codificante de pIX. El tercer genoma de vector de adenovirus recombinante no contenía un promotor heterólogo en el sentido de 5' de la secuencia codificante de pIX (pRAB19aGFP, SEQ ID NO.: 7). Se construyó este vector combinando el plásmido donador pDonorSir19aGFP y el vector aceptor pBACSir19a (SEQ ID NO.: 6). El cuarto genoma de vector de adenovirus recombinante contenía tanto el promotor de pIX de adenovirus tipo 5 como el promotor de SV40 en el sentido de 5' de la secuencia codificante de pIX pRAB19aGFP\_5pIX+SV40 (SEQ ID NO.: 8). Se construyó este vector combinando el plásmido donador pDonorSir19aGFP\_5pIX (SEQ ID NO.: 5) y el vector aceptor pBACSir19a\_SV40 (SEQ ID NO.: 2). En las figuras 1A-D se muestra una representación esquemática que incluye mapas de vector para la construcción de un genoma de adenovirus tipo 19a recombinante que alberga un casete de expresión de GFP con o sin un promotor heterólogo en el sentido de 5' de su secuencia codificante de pIX de Ad19a respectiva.

Posteriormente, se reconstituyeron los cuatro genomas de vector de adenovirus tipo 19a recombinante y se produjeron en células 293 según el método proporcionado en el ejemplo 2. Para definir el efecto de la presencia de promotores heterólogos en el sentido de 5' del marco de lectura abierto de pIX sobre la reconstitución, se recogieron todos los vectores en el mismo punto de tiempo independientemente del estado de cpe. Se usaron 300 µl del lisado de 6 pocillos para transducir 5E+06 células sembradas en placas de 15 cm. Cuando las células eran confluentes, se realizó una división 1:2. El rendimiento total de vectores de adenovirus recombinantes era dependiente de la presencia de promotores heterólogos, y aumentó en 39 veces para el adenovirus con el promotor de 5pIX+SV40 combinado (hAd19aGFP\_5pIX+SV40) en comparación con el vector de adenovirus sin ningún promotor hAd19aGFP\_delta. El rendimiento de adenovirus con el promotor de SV40 sólo hAd19aGFP\_SV40 aumentó 22 veces con respecto a hAd19aGFP\_delta, y el rendimiento del vector de adenovirus con el promotor de 5pIX hAd19aGFP\_5pIX aumentó 13 veces con respecto a hAd19aGFP\_delta (tabla 1). Los vectores de serotipo de adenovirus 19a contenían todos una secuencia de promotor de pIX endógena mínima.

Tabla 1 Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre la reconstitución de virus

Virus	Promotor	Título (ifu/ml)	ifu total	Factor en relación a sin promotor
hAd19aGFP_5pIX+SV40	SV40 + 5pIX	1,97E+09	1,57E+09	38,88
hAd19aGFP_delta	sin promotor	5,06E+07	4,04E+07	1,00
hAd19aGFP_5pIX	5pIX	6,76E+08	5,41E+08	13,37
hAd19aGFP_SV40	SV40	1,10E+09	8,81E+08	21,79

Tabla 1: La duración hasta que se recogió el 2º rescate fue de 6 días. Se sembraron las células en placas de 15 cm a 5,00E+06 y se usó un inóculo de 300 µl por placa de 15 cm. La duración para la amplificación de virus sobre la placa de 15 cm hasta que se completó el cpe fue de 6 días con cpe parcial en todas las placas observado para todos los constructos virales. Las placas de 15 cm se dividieron 1:2 y la duración total del experimento fue de 15 días.

Ejemplo 4: Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre la amplificación de virus

Para definir el efecto de la elección del promotor sobre la amplificación de virus, se produjeron los vectores de adenovirus descritos en el ejemplo 3 en HEK293 del mismo modo que se describe allí pero se realizó la recogida cuando todas las células mostraron cpe completo, lo que dio como resultado diversos tiempos de recogida. El efecto de mejora del promotor de SV40 en hAd19aGFP\_SV40 y hAd19aGFP\_5pIX+SV40 en comparación con hAd19aGFP\_delta fue de 2,69 para la presencia de promotor de SV40 solo, y de 2,44 veces para el promotor de SV40 en combinación con el promotor de 5pIX. Se recogieron hAd19aGFP\_5pIX+SV40 y hAd19aGFP\_SV40 tras 2 días, se recogió hAd19aGFP\_delta tras 5 días (tabla 2).

Tabla 2 Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre la amplificación de virus

Virus	Promotor	Duración de la amplificación de virus sobre placa de 15 cm hasta que se completó el cpe	Duración total	Título (ifu/ml)	ifu total	Factor en relación a sin promotor
hAd19aGFP_	SV40 +	2 días	13 días	1,23E+08	6,16E+ 07	2,44

5pIX+SV40	5pIX					
hAd19aGFP_ delta	sin promotor	5 días	16 días	5,06E+07	2,53E+ 07	1,00
hAd19aGFP_ SV40	SV40	2 días	13 días	1,36E+08	6,79E+ 07	2,69

Tabla 2: La duración hasta que se recogió el 2º rescate fue de 8 días. Se sembraron las células en placas de 15 cm a 5,00E+06 y se usó un inóculo de 250 µl por placa de 15 cm. Se observó cpe completo en todas las placas para todos los constructos virales. Las placas de 15 cm no se dividieron.

Ejemplo 5: Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre el rendimiento de virus tras la inoculación con una cantidad de virus definida

Para simular una producción discontinua de virus, se sembraron 2,5E+06 células HEK293 en placas de 15 cm y se inocularon con los vectores hAd19aGFP\_delta, hAd19aGFP\_5pIX, hAd19aGFP\_SV40, hAd19aGFP\_5pIX+SV40 con una cantidad definida de partículas virales infecciosas. Se usó una multiplicidad de infección de 5 (MOI). Se realizó la recogida en el punto de tiempo en el que las células mostraron un CPE asociado con el redondeado de las células y el comienzo del desprendimiento celular. Por consiguiente, se recogieron hAd19aGFP\_5pIX+SV40 y hAd19aGFP\_SV40 4 días tras la inoculación, y los virus hAd19aGFP\_delta y hAd19aGFP\_5pIX se recogieron tras 5 días con cpe sólo parcialmente completo. El rendimiento total de virus recombinante aumentó en presencia del promotor heterólogo 5pIX+SV40 en 2,26 veces en comparación con el promotor de hAd19aGFP\_delta. El hAd19aGFP\_5pIX dio como resultado un aumento menos significativo de 1,89 seguido por un aumento de 1,59 del promotor de hAd19aGFP\_SV40 (tabla 3a). El rendimiento total de partículas de virus recombinantes aumentó en presencia del promotor heterólogo 5pIX+SV40 en 6,89 veces en comparación con el promotor de hAd19aGFP\_delta. El hAd19aGFP\_5pIX dio como resultado un aumento menos significativo de 6,17 veces seguido por un aumento de 6 veces del promotor de hAd19aGFP\_SV40 (tabla 3b).

Tabla 3 Efecto de la elección del promotor para la expresión de pIX sobre el rendimiento de virus tras la amplificación de virus definida

Virus	Promotor	Células sembradas en placa de 15 cm	Duración de la amplificación de virus sobre placa de 15 cm hasta que se completó el cpe	Título (ifu/ml)	ifu total	Factor en relación a sin promotor
hAd19aGFP_ 5pIX+ SV40	SV40 + 5pIX	2,50E+06	4 días	1,93E+08	7,71E+07	2,26
hAd19aGFP_ delta	sin promotor	2,50E+06	5 días	8,53E+07	3,41E+07	1,00
hAd19aGFP_ 5pIX	5pIX	2,50E+06	5 días	1,61E+08	6,45E+07	1,89
hAd19aGFP_ SV40	SV40	2,50E+06	4 días	1,36E+08	5,44E+07	1,59

Tabla 3a: Se sembraron las células en placas de 15 cm a 2,50E+06 y se usó un volumen de inóculo de MOI5 por placa de 15 cm. Se observó cpe parcial en las placas para todos los constructos virales, excepto para el constructo hAd19aGFP\_5pIX+SV40 que mostró cpe completo. Las placas de 15 cm no se dividieron.

Virus	Promotor	Células sembradas en placa de 15 cm	Duración de la amplificación de virus sobre placa de 15 cm hasta que se completó el cpe	vg/ml	Factor de aumento de vg en relación a sin promotor
hAd19aGFP_ 5pIX+SV40	SV40 + 5pIX	2,50E+06	4 días	8,13E+10	6,89
hAd19aGFP_ delta	sin promotor	2,50E+06	5 días	1,18E+10	1
hAd19aGFP_ 5pIX	5pIX	2,50E+06	5 días	7,28E+10	6,17
hAd19aGFP_ SV40	SV40	2,50E+06	4 días	7,09E+10	6,00

Tabla 3b: Se sembraron las células en placas de 15 cm a 2,50E+06 y se usó un volumen de inóculo de MOI5 por placa de 15 cm. Se observó cpe parcial en las placas para todos los constructos virales, excepto para el constructo hAd19aGFP\_5pIX+SV40 que mostró cpe completo. Las placas de 15 cm no se dividieron.

**Lista de secuencias**

<110> Sirion Biotech GmbH

<120> Medios y métodos para aumentar la producción de adenovirus

5 <130> U2152 PCT

<150> Documento EP 12 17 5028.5

<151> 04-07-2012

10 <160> 8

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

15 <211> 3350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pDonorSir19aGFP"

<400> 1

taactatcta ataataacc ccacaaagta aacaaaagtt aatatgcaaa tgagcttttg	60
aattttaacg gttttggggc ggagccaacg ctgattggac gagaagcggg gatgcaaata	120
acgtcacgac gcacggctaa cggccggcgc ggaggcgtgg cctaggccgg aagcaagtgc	180
cggggctaata gacgtataaa aaagcggact ttagaccgga aaacggccga ttttcccgcg	240
gccacgcccg gatatgaggt aattctgggc ggatgcaagt gaaattaggt cattttggcg	300
ccaaaactga atgaggaagt gaaaagtga aaataacctgt cccgcccagg gcggaatatt	360
taccgagggc cgagagactt tgaccgatta cgtgggggtt cgattgcggg gtttttttcg	420
cgagaaggta aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc	480
ctattgacgt caatgacggg aatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat	540
gggactttcc tacttggcag tacatctacg tattagtcac cgctattacc atgggtgatgc	600
ggttttgcca gtacatcaat gggcgtggat agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc	660
tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa	720
aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc aatggggcgg taggcgtgta cgggtgggagg	780
tctatataag cagagctggg ttagtgaacc gtcagatccg ctagcgttac cggactcaga	840
tctcgagctc aagcttcgaa ttctgcagtc gacgggtaccg cgggcccggg atccaccggg	900
cgccaccatg gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgcca tcctggtcga	960
gctggacggc gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc	1020
cacctacggc aagctgacct tgaagttcat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg	1080
gcccaccctc gtgaccacct tgacctacgg cgtgcagtgc ttcagccgct accccgacca	1140
catgaagcag cacgacttct tcaagtccgc catgcccga ggctacgtcc aggagcgcac	1200



ES 2 663 688 T3

catcttcttc aaggacgacg gcaactacaa gacccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga 1260  
cacctggtg aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct 1320  
ggggcacaag ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcatgg ccgacaagca 1380  
gaagaacggc atcaaggtga acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcagcgtgca 1440  
gctcgcgcac cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga 1500  
caaccactac ctgagcacc cagtccgcct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca 1560  
catggtcctg ctggagttcg tgaccgccc cgggatcact ctccggcatgg acgagctgta 1620  
caagtaaagc ggccgcgact ctagatcata atcagccata ccacatttgt agaggtttta 1680  
cttgctttaa aaaacctccc acacctcccc ctgaacctga aacataaaat gaatgcaatt 1740  
gttggtgta acttgtttat tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca 1800  
aatttcacaa ataaagcatt tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc 1860  
aatgtatctt aaatcgaatt caagcttgtc gactcgaaga tctgagctca cgcgtgaagt 1920  
tcctattctc tagaaagtat aggaacttca attcccatgt cagccgtaa gtgttcctgt 1980  
gtcactcaaa attgctttga gaggtcttaa gggcttctca gtgcgttaca tccttggtt 2040  
gttgctcaca accgttaaac cttaaaagct ttaaaagcct tatatattct ttttttctt 2100  
ataaaactta aaaccttaga ggctatttaa gttgctgatt tatattaatt ttattgttca 2160  
aacatgagag cttagtagct gaaacatgag agcttagtac gtttagccatg agagcttagt 2220  
acgttagcca tgagggttta gttcgttaaa catgagagct tagtagctta aacatgagag 2280  
cttagtagct gaaacatgag agcttagtac gtactatcaa caggttgaac tgctgatctt 2340  
cagatcctct acgcccgcg catcgtggcc ggatccgatt tattcaacaa agccacgttg 2400  
tgtctcaaaa tctctgatgt tacattgcac aagataaaaa tatatcatca tgaacaataa 2460  
aactgtctgc ttacataaac agtaatacaa ggggtgttat gagccatatt caacgggaaa 2520  
cgtcttgctc gaggccgcga ttaaattcca acatggatgc tgatttatat gggataaaat 2580  
gggctcgcga taatgtcggg caatcaggtg cgacaatcta tcgattgtat gggagcccg 2640  
atgcccaga gttgtttctg aaacatggca aaggtagcgt tgccaatgat gttacagatg 2700  
agatggtcag actaaactgg ctgacggaat ttatgcctct tccgaccatc aagcatttta 2760  
tccgtaactc tgatgatgca tggttactca ccaactgcgat ccccgggaaa acagcattcc 2820  
aggtattaga agaatatcct gattcaggtg aaaatattgt tgatgcgctg gcagtgttcc 2880  
tgccgcggtt gcattcgatt cctgtttgta attgtccttt taacagcgat cgcgtatttc 2940  
gtctcgcctc ggcgcaatca cgaatgaata acggtttggg tgatgcgagt gattttgatg 3000  
acgagcgtaa tggctggcct gttgaacaag tctggaaaga aatgcataag cttttgccat 3060

ES 2 663 688 T3

tctcaccgga ttcagtcgtc actcatgggtg atttctcact tgataacctt atttttgacg 3120  
 aggggaaatt aataggttgt attgatgttg gacgagtcgg aatcgcagac cgataccagg 3180  
 atcttgccat cctatggaac tgcctcgggtg agttttctcc ttcattacag aaacggcttt 3240  
 ttcaaaaata tggattgat aatcctgata tgaataaatt gcagtttcat ttgatgctcg 3300  
 atgagttttt ctaatcagaa ttggttaatt ggttgtaaca ctggcttaat 3350

<210> 2  
 <211> 34809  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pBACSir19A\_SV40"

<400> 2  
 gaagttccta ttccgaagtt cctatttctct agaaagtata ggaacttcgc gtaaattgta 60  
 agcgttaata ttttgtaaa attcgcgta aatttttggt aaatcagctc attttttaac 120  
 caataggccg aaatcggcaa aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga gataggggtg 180  
 agtgttgttc cagtttgaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaaa 240  
 gggcgaaaaa ccgtctatca gggcgatggc ccactacgtg aaccatcacc ctaatcaagt 300  
 tttttggggt cgaggtgccg taaagcacta aatcggaaacc ctaaaggag cccccgattt 360  
 agagcttgac ggggaaagcc ggcgaacgtg gcgagaaagg aagggagaag agcgaaagga 420  
 gcgggcgcta gggcgctggc aagtgtagcg gtcacgctgc gcgtaaccac cacacccgcc 480  
 gcgcttaatg cgccgctaca gggcgctca ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga 540  
 acccctattt gtttattttt ctaaatacat tcaaataatgt atccgctcat gagacaataa 600  
 ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa aggaagagtc ctgaggcgga aagaaccagc 660  
 tgtggaatgt gtgtcagtta ggggtgtgaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta 720  
 tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccaggtgtgg aaagtcccca ggctccccag 780  
 caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc cgcgccctaa 840  
 ctccgcccac cccgccccta actccgcca gttccgcca ttctccgccc catggctgac 900  
 taattttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 960  
 agtgaggagg cttttttgga ggggtgtggg taccaggtaa gtgtacccaa ttcgccctat 1020  
 agtgagtcgt attacaattc actggccgctc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct 1080  
 ggcgttacct aacgtgagac cagaccacct ggtgatggcc tgtaccggga ccgagttcag 1140  
 ctccagtggt gaggacacag attagaggta ggtttgagta gtgggcgtgg ctaatgtgag 1200  
 tataaaggcg ggtgtcttac gagggtcttt ttgcttttct gcagacatca tgaacggggac 1260  
 cggcgggggc ttcgaagggg ggcttttttag cccttatttg acaaccgcc tgccgggatg 1320

ES 2 663 688 T3

ggccggagtt cgtcagaatg tgatgggatc tacggtggat gggcgtccag tgcttccagc 1380  
 aaattcctcg accatgacct acgcgaccgt ggggagctcg tcgcttgaca gcaccgccgc 1440  
 agccgcggca gccgcagccg ccatgacagc gacgagactg gcctcgagct atatgccag 1500  
 cagcggtagc agcccctctg tgcccagttc catcatcgcc gaggagaaac tgctggccct 1560  
 gctggccgag ctggaagccc tgagccgcca gctggccgcc ctgaccagc aggtgtccga 1620  
 tctccgcgag caacagcagc agcaaaataa atgaattcaa taaacacaga ttctgattca 1680  
 aacagcaaag catctttatt atttatTTTT tgcgcgcggg taggccctgg tccacctctc 1740  
 ccgatcattg agagtgcggt ggattttttc caggaccggg tagaggtggg attggatggt 1800  
 gaggtacatg ggcattgagcc cgtcccgggg gtggaggtag caccactgca tggcctcgtg 1860  
 ctctggggtc gtgtttaga taatccagtc atagcagggg cgctgggctg ggtgctggat 1920  
 gatgtccttg aggaggagac tgatggccac ggggagcccc ttggtgtagg tgttggcaaa 1980  
 gcggttaagc tgggagggat gcatgccccg ggagatgatg tgcagtttgg cctggatctt 2040  
 gaggttggcg atgttgccac ccagatcccg cggggggttc atattgtgca ggaccaccag 2100  
 aacggtgtag cccgtgcaact tggggaactt atcatgcaac ttggaaggga atgcgtggaa 2160  
 gaatttggag acgcccttgt gcccgcccag gttttccatg cactcatcca tgatgatggc 2220  
 aatgggcccg tgggctgcgg ctttggcaaa aacgtttctg gggtcagaga catcataatt 2280  
 atgctcctgg gtgagatcat cataagacat tttaatgaat ttggggcgaa gggtgccaga 2340  
 ttgggggacg atcgttccct cgggccccgg ggcgaagttc ccctcgaga tctgcatctc 2400  
 ccaggctttc atctcggagg gggggatcat gtccacctgc ggggcgatga aaaaaacggt 2460  
 ttccggggcg ggggtgatga gctgcgagga gagcaggttt cttaacagct gggacttgcc 2520  
 gcaccgggtc gggccgtaga tgaccccgat gacgggttgc aggtggtagt tcaaggagat 2580  
 gcagctgccg tcgtcccgga ggaggggggc cacctcgttg agcatgtctc tcaactggag 2640  
 gttttcccgg acgagctcgc cgaggaggcg gtccccgcc agcgagagca gctcttgag 2700  
 ggaagcaaag tttttcaggg gcttgagccc gtccggcatg ggcatcttgg caagggtctg 2760  
 cgagaggagc tccaggcggg cccatagctc ggtgacgtgc tctacggcat ctcgatccag 2820  
 cagacttctc cgtttcgggg gttgggacga ctgcgactgt agggcacgag acgatgggcg 2880  
 tccagcggc ccagcgtcat gtccctccag ggtctcaggg tccgagtgag ggtggtctcc 2940  
 gtcacgggtga aggggtgggc cccgggctgg gcgcttgcaa gggtgcgctt gagactcatc 3000  
 ctgctggtgc tgaaacgggc acggtcttcg ccctgcgcgt cggcgagata gcagttgacc 3060  
 atgagcttgt agttaagggc ctccggggcg tggcccttgg cacggagctt gcctttggaa 3120  
 gagcgcgccg aggcgggaca gaggaggat tgcagggcgt agagcttggg tgcgagaaag 3180

ES 2 663 688 T3

acggactcgg gagcgaaggc gtccgctccg cagtgggccc agacggtctc gcaactcgacg 3240  
 agccagggtga gctcgggctg ctccggggtca aaaaccagtt ttcccccggt ctttttgatg 3300  
 cgcttcttac ctccgctctc catgagtctg tgtccgctgt cggtgacaaa caggctgtct 3360  
 gtgtccccgt agacggactt gattggcctg tcctgcaggg gcgtcccgcg gtctctctcg 3420  
 tagagaaact cggaccactc tgagacaaaag gcgcgcgtcc acgccaagac aaaggaggcc 3480  
 acgtgcgagg ggtagcggtc gttgtccacc aggggggtcca ccttttccac cgtgtgcaga 3540  
 cacatgtccc cctcctccgc atccaagaag gtgattggct tgtagggtga ggccacgtga 3600  
 cggggggtcc ccgacggggg ggtataaaaag ggggcgggtc tgtgctcgtc ctcaactctct 3660  
 tccgctcgc tgtccacgag cgccagctgt tggggtaggt attccctctc gagagcgggc 3720  
 atgacctcgg cactcaggtt gtcagtttct agaaacgagg aggatttgat gttggcctgc 3780  
 cctgccgcaa tgctttttag gagactttca tccatctggt cagaaaagac tattttttta 3840  
 ttgtcaagct tgggtggcaa ggagccatag agggcggttg agagaagctt ggcgatggat 3900  
 ctcatggtct gatttttgtc acggctcggc cgctccttgg ccgcgatggt gagctggaca 3960  
 tactcgcgcg cgacacactt ccattctggg aagacgggtg tgcgctcgtc gggcacgac 4020  
 ctgacgcgcc agccgcgatt atgcagggtg accagggtcca cgctggtggc cacctcgccg 4080  
 cgcaggggct cgttgggtcca gcagaggcgt ccgcccttgc gcgagcagaa cgggggcagc 4140  
 acatcaagca gatgctcgtc aggggggtcc gcatcgatgg tgaagatgcc cggacagagt 4200  
 tccttgtaaa aataatcgat ttttgaggat gcatcatcca aggccatctg ccaactcgcg 4260  
 ggggccagcg ctccgctcgt ggggttgagg ggcggacccc agggcatggg atgcgtgagg 4320  
 gcggaggcgt acatgccgca gatgctcgtg acatagatgg gctccgagag gatgccgatg 4380  
 taggtgggat aacagcgcgc cccgcggatg ctggcgcgca catagtata caactcgtgc 4440  
 gagggggcca agaaagcggg gccgagattg gtgcgctggg gctgctcggc gcggaagacg 4500  
 atctggcgaa agatggcatg cgagttggag gagatgggtg gccgttgaa gatgttaaag 4560  
 tgggcgtggg gcaagcggac cgagtcgagg atgaagtgcg cgtaggagtc ttgcagcttg 4620  
 gcaacgagct cggcgggtgac aaggacgtcc atggcgcagt agtccagcgt ttacgggatg 4680  
 atgtcataac ccgcctcttc tttcttctcc cacagcgcgc ggtgagggc gtactcctcg 4740  
 tcatccttcc agtactcccg gagcgggaat cctcgatcgt ccgcacggta agagcccagc 4800  
 atgtagaaat ggttacggc cttgtagggg cagcagccct tctccacggg gagggcgtaa 4860  
 gcttgagcgg ccttgcggag cgagggtgct gtcagggcga aggtatccct aaccatgact 4920  
 ttcaagaact ggtacttgaa atccgagtcg tcgcagccgc cgtgctcca gagctcgaaa 4980  
 tcggtgcgct tcttcgagag ggggttaggc agagcgaag tgacgtcatt gaagagaatc 5040  
 ttgctgccc gcggcatgaa attgcgggtg atgcggaag ggcccgaac ggaggctcgg 5100

ES 2 663 688 T3

ttgttgatga	cctgggcggc	gaggacgatc	tcgtcgaagc	cgttgatggt	gtgcccgacg	5160
atgtagagtt	ccatgaatcg	cgggcggcct	ttgatgtgcg	gcagcttttt	gagttcctcg	5220
taggtgaggt	cctcggggca	ttgcaggccg	tgctgctcga	gcgcccactc	ctggagatgt	5280
gggttggtt	gcatgaatga	agcccagagc	tcgcgggcca	tgagggctcg	gagctcgtcg	5340
cgaaagaggc	ggaactgctg	gcccacggcc	atcttttctg	gggtgacgca	gtagaaggtg	5400
agggggctcc	gctcccagcg	atcccagcgt	aagcgcacgg	cgagatcgcg	agcgagggcg	5460
accagctcgg	ggtccccgga	gaatttcatg	accagcatga	aggggacgag	ctgcttgccg	5520
aaggacccca	tccaggtgta	ggtttctaca	tcgtaggtga	caaagagccg	ctccgtgcga	5580
ggatgagagc	cgattgggaa	gaactggatt	tccctgccacc	agttggctga	gtggctggtg	5640
atgtgatgaa	agtagaaatc	ccgcggcgga	accgagcact	cgctgctgatg	cttgtaaaag	5700
cgcccgagct	actcgcagcg	ctgcacgggc	tgtacctcat	ccacgagata	cacagcgcgt	5760
cccttgagga	ggaacttcag	gagtgggcgg	cctggctggt	ggttttcatg	ttcgcctgcg	5820
tgggactcac	cctggggctc	ctcgaggacg	gagaggctga	cgagcccgcg	cgggagccag	5880
gtccagatth	cggcgcggcg	ggggcgggaga	gcgaaaacga	gggcgcgcag	ttgggagctg	5940
tccatggtgt	cgcgagatc	caggtccggg	ggcagggttc	tgaggttgac	ctcgtagagg	6000
cggttgaggg	cgctcttgag	atgcagatgg	tacttgatct	ccacgggtga	gttggtggtc	6060
gtgtccacgc	attgcatgag	cccgtagctg	cgcggggcca	cgaccgtgcc	gcggtgctct	6120
tttagaagcg	gtgtcgcgga	cgcgctcccg	gcggcagcgg	cggttccggc	cccgcgggca	6180
gtggcggtag	aggcaactcg	gcgtggcgtc	cgggcaggtc	ccggtgctgc	gccctgagag	6240
cgctggcgtg	cgcgacgacg	cggcggttga	catcctggat	ctgccgcctt	tgcgtgaaga	6300
ccacgggccc	cgtagactttg	aacctgaaag	acagttcaac	agaatcaatc	tcggcgtcat	6360
tgacggcggc	ctgacgcagg	atctcttgca	cgctgcccga	gttgtcctgg	taggcgatct	6420
cggacatgaa	ctgctcgatt	tcctcctcct	ggagatcgcc	gcggcccgcg	cgctctacgg	6480
tggcggcaag	gtcattcgag	atgcgacca	tgagctgcga	gaaggcggcc	aggccgctct	6540
cgttccagac	gcggtgtaa	accacgtccc	cgctggcgtc	gcgcgcgcgc	atgaccacct	6600
gcgcgaggtt	gagctccacg	tgccgcgtaa	agacggcgta	gttgcgcagg	cgctggaaga	6660
ggtagttgag	ggtggtggcg	atgtgctcgg	tgacgaagaa	gtacataatc	cagcggcgca	6720
ggggcatttc	gctgatgtcg	ccaatggcct	ccagcctttc	catggcctcg	tagaaatcca	6780
cggcgaagtt	gaaaaactgg	gcgttgccgg	ccgagaccgt	gagctcgtct	tccaggagcc	6840
tgatgagttc	ggcgatggtg	gcgcgcacct	cgcgctcgaa	atcccagggg	gcctcctcct	6900
cttctcttc	ttccatgacg	acctcttctt	ctatttcttc	ctctgggggc	ggtggtggtg	6960

ES 2 663 688 T3

gcggggcccg acgacgacgg cgacgcaccg ggagacggtc gacgaagcgc togatcatct 7020  
 ccccgcggcg gcgacgcatg gtttcggtga cggcgcgacc ccgttcgcga ggacgcagcg 7080  
 tgaagacgcc gccggtcatc tcccggtaat ggggtgggtc cccgttgggc agcgataggg 7140  
 cgctgacaat gcatcttacc aattgcggtg tagggcacgt gagcgcgtcg agatcgaccg 7200  
 gatcggagaa tctttcgagg aaagcgtcta gccaatcgca gtcgcaaggt aagctcaaac 7260  
 acgtagcagc cctgtggacg ctgtagaat tgcggttgct gatgatgtaa ttgaagtagg 7320  
 cgtttttgag gcggcggatg gtggcgagga ggaccaggtc cttgggtccc gcttgctgga 7380  
 tgcggagccg ctcgccatg ccccaggcct ggccctgaca ccggctcagg ttctttagt 7440  
 agtcatgcat gagcctctcg atgtcatcac tggcggaggc ggagtcttcc atgcgggtga 7500  
 ccccgacgcc cctgaacggc tgcacgagcg ccaggtcggc gacgacgcgc tcggcgagga 7560  
 tggcctggtg cacgcgggtg aggggtgctc ggaagtcgtc catgtcgacg aagcgggtgt 7620  
 aggccctgt gttgatggtg taagtgcagt tggccataag cgaccagttg acggtctgca 7680  
 ggccgggttg cacgacctcg gactacctga gccgcgagaa ggcgcgcgag tcgaagacat 7740  
 agtcggtgca ggtgcgacg aggtactggt atccgactag aaagtgcggc ggcggctggc 7800  
 ggtagagcgg ccagcgtggt gtggccggcg cccccggggc caggtcctca agcatgagtc 7860  
 ggtggtagcc gtagaggtag cgggacatcc aggtgatgcc ggcgcggtg gtggaggcgc 7920  
 gcgggaactc gcggacgcgg ttccagatgt tgcgcagggg caggaaatag tccatggtcg 7980  
 gcacggtctg gccggtgaga cgcgcgcagt cattgatgct cttagaggca aaacgaaagc 8040  
 ggtagagcgg gctcttctc cgtagcctgg cggaacgcaa acgggttagg ccgcgtgtgt 8100  
 accccgggtc gactcccctc gaatcaggct ggagccgcga ctaacgtggt attggcactc 8160  
 ccgtctcgac ccaagcccga tagccgccag gatacggcgg agagccctt ttgtcggccg 8220  
 aggggagtcg ctgacttga aagcggccga aaaccctgcc ggtagtggc tcgcgcccg 8280  
 agtctggaga agcatcgcca ggttgagtc gcggcagaac ccggttcaag gacggccgcg 8340  
 gcgagcggga cttggtcacc ccgccgattt aaagaccac agccagccga cttctccagt 8400  
 tacgggagcg agccccctt tttctttttg ccagatgcat cccgtcctgc gccaaatgcg 8460  
 tcccaccccc ccggcgacca ccgcgaccgc ggccgtagca ggcgccggcg ctagccagcc 8520  
 acagccacag acagagatgg acttggaaga gggcgaaggg ctggcgagac tgggggccc 8580  
 gtccccggag cgacatcccc gcgtgcagct gcagaaggac gtgcgcccgg cgtacgtgcc 8640  
 tgcgcagaac ctgttcaggg accgcagcgg ggaggagccc gaggagatgc gcgactgccg 8700  
 gtttcggggc ggcagggagc tgcgcgaggg cctggaccgc cagcgcgtgc tcgcgcagca 8760  
 ggatttcgag ccgaacgagc agacggggat cagccccgcg cgcgcgcacg tggcggcggc 8820  
 caacctggtg acagcctacg agcagacggt gaagcaggaa cgcaactttc aaaagagttt 8880

ES 2 663 688 T3

caacaaccac gtgcgcaccc tgatcgcgcg cgaggaggtg gccctgggcc tgatgcacct 8940  
gtgggacctg gcggaggcca ttgtgcagaa cccggacagc aagcctctga cggcacaact 9000  
gttcctggtg gtgcagcaca gcagggacaa cgaggcgttc agggaggcgc tgctaaacat 9060  
cgccgagccc gagggccgct ggctgctgga gctgatcaac atcttgcaaa gcatcgtagt 9120  
gcaggagcgc agcctgagct tggccgagaa ggtggcggcg atcaactact cggtgctaag 9180  
cctgggcaag ttttacgcgc gcaagattta caagacgccg tacgtgccca tagacaagga 9240  
ggtgaaaata gacagctttt acatgcgcat ggcgctcaag gtgctgacgc tgagcgacga 9300  
cctgggcggtg taccgcaacg accgcatcca caaggccgtg agcacgagcc ggcggcgcga 9360  
gctgagcgc acgcgagctga tgctaagcct gcgcccggcg ctggtaggtg gcgcccggcg 9420  
cggcgaggag tctacttctg acatgggggc ggacctgcat tggcagccga gccggcgcgc 9480  
cttgagggcc gcctacggtc cagaggactt ggatgaggat gaggaagagg aggaggatgc 9540  
accggttgcg gggtaactgac gcctccgtga tgtgttttta gatgtcccag cagcaagccc 9600  
cggacccccgc cataagggcg gcgctgcaaa gccagccgtc cggctctagca tcggacgact 9660  
gggaggccgc gatgcaacgc atcatggccc tgacgacccg caaccccgag tcctttagac 9720  
aacagccgca ggccaacaga ctttcgacca ttctggaggc ggtggtcccc tctcggacca 9780  
acccccgcga cgagaaggtg ctggcgatcg tgaacgcgct ggcggagaac aaggctattc 9840  
gtcccgacga ggctgggctg gtatacaacg ccctgctgga gcgctggggc cgctacaaca 9900  
gcacgaacgt gcagtccaac ctggaccggc tggtgacgga cgtgcgcgag gccgtggcgc 9960  
agcgcgagcg gttcaagaac gagggcctgg gctcgtggt ggcgctgaac gccttctggt 10020  
cgacgcagcc ggogaacgtg ccgcgcgggc aggacgatta taccaacttt atcagcgcgc 10080  
tgccgctgat ggtgaccgag gttccccaga gcgaggtgta ccagtcgggc ccggactact 10140  
ttttccagac tagcagacag ggctgcaga cgggtaacct gagccaggct ttcaagaacc 10200  
tgccgcccgt gtggggcggt caggcgcccg tgggcgaccg gtcgacggtg agcagcttgc 10260  
tgacgcccga ctccggtg ctgctgctgc tgatcgcgcc cttcaccgac agcggcagcg 10320  
tgaaccgcaa ctcgtacctg ggtcaoctgc tgacgctgta ccgcgaggcc ataggccagg 10380  
cacaggtgga cgagcagacc ttccaggaga tcaactagtgt aagccgcgcg ctgggtcaga 10440  
acgacaccga cagtctgagg gccaccctga acttcttctg gaccaataga cagcagaaga 10500  
tcccggcgca gtatgcgctg tcggccgagg aggagcgcac cctgagatat gtgcagcaga 10560  
gcgtagggct gtttctgatg caggaggggg ccacccccag ccgcgcgctg gacatgaccg 10620  
cgcgcaacat ggaacctagc atgtacgccc ccaaccggcc gtttatcaat aagctgatgg 10680  
actacctgca ccgcgcggcg tccatgaact cggactactt taccaatgcc attttgaacc 10740

ES 2 663 688 T3

cgcactggct cccgccgccc gggttctaca cgggcgagta cgacatgcct gaccccaacg 10800  
 acgggttttt gtgggacgac gtggacagcg cgggtgttctc accgaccttg caaaagcgcc 10860  
 aggaggcggg gcgcacgccc gcgagcgagg gcgcgggggg tcggagcccc tttcctagct 10920  
 tagggagttt gcatagcttg ccgggctcgg tgaacagcgg cagggtgagc cggccgcgct 10980  
 tgctgggcca ggacgagtac ctaaacgact cgctgctgca gccgccgagg gtcaagaacg 11040  
 ccatggccaa taacgggata gagagtctgg tggacaaact gaaccgctgg aagacctacg 11100  
 ctcaggacca tagggagcct gcgcccgcgc cgcggcgaca gcgccacgac cggcagcggg 11160  
 gcctggtgtg ggacgacgag gactcggccg acgatagcag cgtgttgagc ttgggcggga 11220  
 gcggtggggg caacccttc gcgcatctgc agcccaaact gggcgacgag atgttttgaa 11280  
 tgcaaaataa aactcaccaa ggccatagcg tgcgttctct tccttgtag agatgaggcg 11340  
 tgcggtgggt tcttcctctc ctccctccctc gtacgagagc gtgatggcgc aggcgacct 11400  
 ggaggttccg tttgtgcctc cgcggtatat ggctcctacg gagggcagaa acagcattcg 11460  
 ttactcagag ctggctccgc tgtacgacac cactcgcgtg tacttggtgg acaacaagtc 11520  
 ggcggacatc gcttccctga actacaaaa cgaccacagc aactttctga ccacgggtgg 11580  
 gcaaaacaac gatttcaccc ccgccgaggc tagcacgcag acgataaatt ttgacgagcg 11640  
 gtcgcggtgg ggcggtgatc tgaagaccat tctgcacacc aacatgcca atgtgaacga 11700  
 gtacatgttt accagcaagt ttaaggcgcg ggtgatgggt gctaggaaac acccacaggg 11760  
 ggtagaagca acagatttaa gcaaggatat cttagagtac cagtggtttg agtttacct 11820  
 gcccgagggc aacttttccg agaccatgac catagacctg atgaacaacg ccatcttgga 11880  
 aaactacttg caagtggggc ggcaaaatgg cgtgctggag agcgatatcg gagtcaagtt 11940  
 tgacagcagg aatttcaagc tgggctggga ccccgtagc aagctggtga tgccaggggt 12000  
 ctacacctat gaggccttcc acccggacgt ggtgctgctg cctggctgcg ggggtggactt 12060  
 caccgagagc cgcctaagca accttctggg cattcgcaag aagcaacctt tccaagaggg 12120  
 cttcagaatc atgtatgagg atctcgaagg gggcaacatt cccgcacttc tgaatgtgac 12180  
 caagtacctg gaaagcaaga agaagctaga ggagaatgcc gctaaggcta atggctctgc 12240  
 aagaggagac agtagtgtct caagagaggg ggaaaaggca gctgaaaaag agcttgtcat 12300  
 tgagcccatc aagcaagatg atagcaagag aagttacaac ctcatgagg gtacctatga 12360  
 caccctgtac cgaagctggt acctgtccta tacctacggg gaccccgaga aggggggtgca 12420  
 gtcgtggacg ctgctcacca ccccggaagg tcaactgcggc gcggagcaag tctactggtc 12480  
 gctgccggac ctcatgcaag acccgtcac cttccgctct acccagcaag tcagcaacta 12540  
 ccccggtggtc ggcgccgagc tcatgccttt ccgcgccaag agcttttaca acgacctcgc 12600  
 cgtctactcc cagctcatcc gcagctacac ctccctcacc cacgtcttca accgcttccc 12660



ES 2 663 688 T3

cgacaaccag atcctctgcc gcccgccgc gccaccatc accaccgtca gtgaaaacgt 12720  
 gcctgctctc acagatcacg ggacgctacc gctgocgagc agtatccgcg gagtccagcg 12780  
 agtgaccgtc actgacgccc gtgcgocgac ctgtccctac gtctacaagg ccctgggcat 12840  
 agtgcgocg cgcggtgcttt ccagtgocac cttctaaaaa atgtctattc tcatctcgcc 12900  
 cagcaataac accggctggg gtcttactag gcccagcacc atgtacggag gagccaagaa 12960  
 acgctcccag cagcaccccg tccgctccg cggccacttt cgcgctccct ggggcgcata 13020  
 caagcgcggg cggacttcca ccgocgocgc cgtgocgacc accgtcgacg acgtcatcga 13080  
 ctcggtggtc gccgatgocg gcaactatac ccccgcccc tccaccgtgg acgcggtcat 13140  
 tgacagcgtg gtggccgacg cgcgocgacta tgccagacgc aagagccggc ggcgacggat 13200  
 cgcacggcgc caccggagca cgcocgcat gcgocgoccc cgggctctgc tgcgocgocg 13260  
 cagacgcacg ggccgocggg ccatgatgocg agccgocgoc cgcgctgcca ctgcaccac 13320  
 ccccgacggc aggactcgca gacgagocggc cgtgocgoc gccgocggcca tctctagcat 13380  
 gaccagacc aggcgcggaa acgtgtactg ggtgocgoc tccgtcacgg gcgtgocgct 13440  
 gcccgctgoc actcgtcctc ctcgtccctg atctaagtct tgtgtcctcc cccgcaagcg 13500  
 acgatgtcaa agcgcaaaat caaggaggag atgctccagg tcgtcgcccc ggagatttac 13560  
 ggaccccccg accagaaacc ccgcaaaatc aagcgggtta aaaaaaggga tgaggtggac 13620  
 gagggggcag tagagtttgt gcgocgagttc gctccgocggc ggcgocgtaaa ttggaagggg 13680  
 cgcagggctc agcgtgtgtt gcggcccggc acggcggctg tgttcacgcc cggcagcgg 13740  
 tcctcggtca ggagcaagcg tagctatgac gaggtgtacg gcgacgacga catcctggac 13800  
 caggcggcgg agcgggocgg cgagttcgc tacgggaagc ggtcgcgcga agaggagctg 13860  
 atctcgtcgc cgtggacga aagcaacccc acgocgagcc tgaagcccgt gaccctgcag 13920  
 caggtgctgc cccagggcgt gctgctgocg agccgocggg ttaagcgcga gggcagagac 13980  
 atgtaccgca ccatgcagat catggtgcc aagcgcocggc gcgtggagga cgtgctggac 14040  
 accgtgaaaa tggatgtgga gcccgaggtc aaggtgoccc ccatcaagca ggtggcgcgg 14100  
 ggctggggc tgcaaaccgt ggacattcag atccccaccg acatggatgt cgacaaaaaa 14160  
 ccctcgacca gcacgaggt gcaaaccgac ccctggctcc cagcctccac cgctaccgcc 14220  
 gccacggcca ccgagcctcc caggaggcga agatggggcc ctgccaaccg gctgatgccc 14280  
 aactacgtgt tgcaccttc catcatccc acgcccggct accgcggcac ccggtactac 14340  
 gccagccgca ggcgcccagc cagtaaaccg cgcgocgca ccgccaccg ccgocgtctg 14400  
 gccccgccc gcgtgococg cgtgaccacg cgcggggcc gctcgtcgt tctgccacc 14460  
 gtgocgctacc accccagcat cctttaatcc gtgtgctgtg atactgttgc agagagatgg 14520

ES 2 663 688 T3

ctctcacttg ccgcctgcmc atccccgtcc cgaattaccg aggaagatcc cgccgcagga 14580  
gaggcatggc aggcagtggc ctgaaccgcc gccggcggcg ggccatgcmc aggcgcctga 14640  
gtggcggctt tctgcccgcg ctcatcccca taatcgccgc ggccatcggc acgatcccgg 14700  
gcatagcttc cgttgcgctg caggcgtcgc agcgcctgtg atgtgcgaat aaagcctctt 14760  
tagactctga cacacctggt cctgtatatt tttagaatgg aagacatcaa ttttgcgtcc 14820  
ctggctccgc ggcacggcac gcggccgctt atgggcacct ggaacgagat cggcaccagc 14880  
cagctgaacg ggggcgcctt caattggagc agtgtctgga gcgggcttaa aaatttcggc 14940  
tcgacgctcc ggacctatgg gaacaaggcc tggaatagta gcactgggca gttgттаagg 15000  
gaaaagctca aagaccagaa cttccagcaa aagtggtgg acgggctggc ctcgggcatt 15060  
aacggggtgg tggacatcmc gaaccaggc cgtgcagcmc gagataaca accgcctgga 15120  
cccgcggccg cccacggtgg tggagatgga agatgcaact cctccgccgc ccaagggcga 15180  
gaagcgaccg cggcccgcg cggaggagac gatcctgcag gtggacgagc cgcctctgta 15240  
cgaggaggcc gtaaaggccc gcatgccac cacgcgcac atcgcgccac tggccacggg 15300  
tgtaatgaaa cccgccacc ttgacctgcc tccaccacc acgcccgtc caccgaaggc 15360  
agctccggta gtgcagcccc ctccggtggc gaccgccgtg cgcgcgtcc ccgcccgcg 15420  
ccaggcccaa aactggcaaa gcacgctgca cagtattgtg ggctgggag tgaaaagtct 15480  
gaagcgccgc cgatgctatt gaaagagagg aaggaagaca ctaaagggag agcttaactt 15540  
gtatgtgcct taccgccaga gaacgcgcga agatggccac cccctcgatg atgccgcagt 15600  
gggcgtacat gcacatcmc gggcaggacg cctcggagta cctgagcccg ggtctggtgc 15660  
agtttgcccg cgcaccgcg acgtacttca gcctgggcaa caagtttagg aaccccacgg 15720  
tggccccaac ccacgatgtg accacggacc ggtcccagcg tctgacgctg cgcttcgtgc 15780  
ccgtggatcg cgaggacacc acgtactcgt acaaggcgcg cttcactctg gccgtgggcg 15840  
acaaccgggt gctagacatg gccagcactt actttgacat ccgcggcgtt ctggaccgcg 15900  
gccccagctt caaacctac tcgggcacgg cttacaacag cctggcccc aagggcgccc 15960  
ccaattccag tcagtgggat gctcaagaaa aaaatggaca aggaggaaat gacatggtta 16020  
ccaaaactca cacatttggc gtggctgcta tgggaggaac aaatattaca aaccagggtt 16080  
tgttaattgg aactgaagaa acagccgata atcctccaaa ggaaatcttt gcagacaaat 16140  
tattccagcc agaacctcaa gtaggagagg aaaactggca agacagcaat gcattctatg 16200  
gaggcagggc tcttaagaag gaaactaaaa tgaaaccatg ctatggatct tatgctagac 16260  
caacaaacac aagtggcggc caggctaagc ttaaaactgg tgacaatatc gatcctacca 16320  
aggatttcga catagatctt gctttcttgc atactcctgg cggaaatcct ccagcaggtg 16380  
gtagtggaac ggaagaatac aaagcagata ttgttatgta cactgaaat gtcaaccttg 16440

ES 2 663 688 T3

aaacacctga cactcatgtg gtgtacaaac cagccaaaga ggatgaaagt tctcaggcca 16500  
 acttggttca gcagtccatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gacaattttg 16560  
 tggggctcat gtattacaac agcactggca acatgggagt gctggctggt caggcctctc 16620  
 agttgaatgc tgtgggtggac ttgcaagaca gaaacacaga gctgtcttac cagctcttgc 16680  
 tagattctct gggtgacaga accagatact ttagcatgtg gaactctgcg gtggacagct 16740  
 atgatccaga tgtcagaatc attgaaaatc acggtgtgga agatgagctt ccaaactatt 16800  
 gctttccatt ggatggctct ggtaccaatg ctgcctacca aggtgtaaag gttcaagatg 16860  
 gtgaagacgg ggataaagaa actgaatggg aaaaagatac caaagtcgca gatcgtaacc 16920  
 aactgtgcaa gggtaacatc ttcgccatgg agatcaacct ccaggccaac ctgtggaaga 16980  
 gttttctgta ctogaacgtg gccctgtacc tgcccgactc ctacaagtac acgccggcca 17040  
 acatcacgct gcccgccaac accaacacct acgagtacat gaacggccgc gtggtagccc 17100  
 cctcgctggt ggacgcatac gtcaacatcg gtgcgcgctg gtcgctggac cccatggaca 17160  
 acgtcaacc cttcaaccac caccgcaacg cgggcctgcg ctaccgctcc atgcttctcg 17220  
 gcaacggccg ctacgtgcc ttcacatcc aagtgcccc aaagtcttt gccattaaga 17280  
 acctgctcct gctccccggc tcctacacct acgagtggaa cttccgcaag gatgtcaaca 17340  
 tgatcctgca gagttccctc ggaaacgacc tgcgcgtcga cggcgcctcc gtgcgcttcg 17400  
 acagcgtcaa cctctacgct accttcttcc ccatggcgca caacaccgcc tccaccctgg 17460  
 aagccatgct gcgcaacgac accaacgacc agtcctttaa cgactacctc tcggccgcca 17520  
 acatgcteta ccccataccg gccaaaggcca ccaacgtgcc catctccatc ccctcgcgca 17580  
 actgggctgc cttccgcggc tggagtttca cccggctcaa gaccaaggaa actccttccc 17640  
 ttggctcggg tttcgacccc tactttgtct actcgggctc catcccctac ctcgacggga 17700  
 ccttctacct caaccacacc ttcaaaaagg tgtccattat gttcgactcc tcggctcagct 17760  
 ggcccggcaa cgaccggctg ctcacgccga atgagttcga gatcaagcgc agcgtcgacg 17820  
 gggagggcta caacgtggcc caatgcaaca taaccaagga ctggttcctc gtccagatgc 17880  
 tctcccacta caacatcggc taccagggct tccacgtgcc cgagggctac aaggaccgca 17940  
 tgtactcctt tttccgcaac ttccagccca tgagcaggca ggtgggtggat gagatcaact 18000  
 acaaggacta caaggcgcgc acctgcct tccagcacia caactctggc ttcaccggct 18060  
 acctcgcacc caccatgcgt caggggcagc cttacccgc caacttccct taccgcctca 18120  
 tcggctccac cgcagtcccc tccgtcacc agaaaaagtt cctctgcgac agggctcatgt 18180  
 ggcgcacccc cttctccagc aacttcatgt ccatgggtgc cctcaccgac ctgggtcaga 18240  
 acatgcteta tgccaactcg gcccaacgcgc tcgacatgac cttcgaggtg gaccccatgg 18300

ES 2 663 688 T3

atgagccac cctcctctat cttctcttcg aagttttcga cgtggtcaga gtgcaccagc 18360  
cgcaccgagg cgtcatcgag gccgtctacc tgcgcacacc cttctccgcc ggcaacgcca 18420  
ccacctaagc atgagcgggt ccagcgaacg agaactcgcg gccatcgtgc gcgacctggg 18480  
ctgcggggccc tacttttttg gcacccacga caagcgcctc ccgggcttcc tagccggcga 18540  
caagctggcc tgcgccatcg tcaaacacggc cggccgcgag accggaggcg tgcactggct 18600  
cgccttcggc tgaacccgc gctcgcgcac ctgctacatg ttcgaccctc ttgggttctc 18660  
ggaccgcccg ctcaagcaga tttacagctt cgagtacgag gccatgctgc gccgaagcgc 18720  
cctggcctcc tcgcccgacc gctgtctcag cctcgaacag tccaccaga ccgtgcaggg 18780  
gcccgactcc gccgcctcgc gacttttttg ttgcatgttc ttgcatgcgt tcgtgactg 18840  
gcccgaccga cccatggagc gaaacccac catgaacttg ctgacggggg tgcccacgg 18900  
catgctacaa tcgccacagc tgctgcccac cctccggcgc aaccaggagg agctctaccg 18960  
cttctcgcg gccactccc cttacttccg atcccaccgc gccgccatcg aacacgccac 19020  
cgcttttgac aaaatgaaac aactgcgtgt atctcaataa acagcacttt ttattttaca 19080  
tgcactggag tatatgcaag ttatttaaaa gtcgaagggg ttctcgcgct cgtcgttgtg 19140  
cgccgcgctg gggagggcca cgttgccgta ctggacttg gaaagccact tgaactcggg 19200  
gatcaccagt ttgggactg gggctcggg gaaggtctcg ctccacatgc gccggctcat 19260  
ctgcagggcg cccagcatgt cagggccgga gatcttgaat tcacagttgg ggccgggtgct 19320  
ctgcgcgcgc gagttgcggt acacgggggt gcagcactgg aacaccatca gactggggta 19380  
cttcacactg gcaagcacgc tcttgctcgt aatctgatcc ttgtccaggc cctcggcgtt 19440  
gctcaggccg aacggggtca tcttgcacag ctggcggccc aggaagggca cgctctgagg 19500  
cttgtgggta cactcgcagt gcacgggcat cagcatcatc cccgcgccgc gctgcatatt 19560  
cgggtagagg gccttgacga aggcccgcat ctgcttgaat gcttgcggg ccttggcccc 19620  
ctcgtcgaag aacagaccgc agctcttccc gctgaactgg ttattcccgc acccggcatc 19680  
atgcacgcag cagcgcgcgt catggctggt cagttgcacc acgctccgtc cccagcgggt 19740  
ctgggtcacc ttagccttgc tgggctgctc cttcagcgcg cgtcgtccgt tctcgtggt 19800  
cacatccatc tccaccacgt ggtccttgtg aatcatcacc gttccatgca gacacttgag 19860  
ctgaccttcc acctcgggtc agccgtgatc ccacaggacg cagccgggtc actccaatt 19920  
cttgtgcgcg atcccgtgt ggctgaaaat gtaaccttgc aacaggcgcac ccataatggt 19980  
gctaaatgat ttctgggtg tgaatgtcag ttgcatcccg cgggcctcct cgttcatcca 20040  
ggctcggcac atcttctgga agatctcggc ctgctccggc atgagcttgt aagcatcgcg 20100  
caagccgctg tcgacgcggt agcgttccat cagcacgttc atggtatcca tgcccttctc 20160  
ccatgacgag accagaggca gactcagggg gttgcgcacg ttcaggacac caggggtcgc 20220

ES 2 663 688 T3

gggctcgacg atgCGTTTTc cgtccttgcc ttccttcaac agaaccggag gctggctgaa 20280  
 tcccactccc acgatcaacgg cgtcttctctg gggcatctct tCGTCGGGGT ctaccttggt 20340  
 cacatgcttg gtctttctgg cttgcttctt ttttgagggg ctgtccacgg ggaccacgtc 20400  
 ctctcggaa gaccCGGagc ccaccCGctg atactttcgg cGcttggtgg gcagaggagg 20460  
 tggCGGCGgc gaggggctcc tctcctgctc cggCGgatag cGCGCCgacc cgtggccccg 20520  
 gggCGgagtg gcctctcgtt ccatgaaccg gcgcacgtcc tgactGCCgc cggccattgt 20580  
 ttcctagggg aagatggagg agcagccGcg taagcaggag caggaggagg acttaaccac 20640  
 ccacgagcaa cccaaaatcg agcaggacct gggcttcgaa gagccGgctc gtctaaaacc 20700  
 cccacaggat gaacaggagc acgagcaaga cGcaggccag gaggagaccg acgctgggct 20760  
 cGagcatggc tacctgggag gagaggagga tgtgctgcta aaacacctgc agcGCCagtc 20820  
 cctcatcctc cgggacgccc tggccGaccg gagcGaaacc cccctcagcg tcgaggagct 20880  
 gtgtcgggcc tacgagctca acctcttctc gCGCGcgtg cccccaaac gccagcccaa 20940  
 cggcacctgc gagcccaacc cGcgtctcaa cttctatccc gtctttgCGg tccccgaggc 21000  
 ccttgccacc taccacatct ttttcaagaa ccaaaagatc cccatctcct gtcGcgccaa 21060  
 tcgcactcgc gccgacGcg tCctcGctct ggggcccggc gCGCGcatac ctgatatcgc 21120  
 ttcctggaa gaggtgcccc agatcttcga agggctcggg cgggacgaga cGCGCGcggc 21180  
 aaacGctctg aaagaaacag cagaggaaga gggttacact agcGccctgg tagagttgga 21240  
 aggcGacaac gccaggctgg cGgtgcttaa gCGcagcgtc gagctcacc atttcGccta 21300  
 cccCGcGtc aacctcccG ccaaggctcat GcgtcGcacc atggatcagc tcatcatgcc 21360  
 ccacatcGag gcccttgatg aaagtCagga acagCGcccc gagaacGccc agcccgtggg 21420  
 cagcGacgag atgctcGcgc gctggctcgg gaccCGcGac cccCaggccc tggagcagcg 21480  
 gCGcaagctc atgctggcCG tggctcctgg cacccttgag ctCGaatgca tGCGcGctt 21540  
 ttttaccgac cccgagacc tGCGcaaggt cGaggagacc ctgcactaca ctttcagaca 21600  
 cGgtttcGtc aggcaggcct gcaagatctc caacgtggag ctgaccaacc tggctcctcG 21660  
 cctggggatc ctacacgaga accGcttggg acagaccgtg ctccactcta ccctgaaggg 21720  
 cGaggCGcGg cgggactaca tccGcGactg cgtctttctc tttctctgcc acacatggca 21780  
 agcggccatg gGcgtgtggc agcagtgctc cGaggacgag aacctgaagg agctggacaa 21840  
 gcttcttgct agaaacctta aaaagctgtg gacgggcttc gacgagcGca ccgtcGcctc 21900  
 ggacctggcc gagatcgtct tccccgagcg cctgaggcag acgctgaaag gagggctgcc 21960  
 cGacttcatg agccagagca tGttGcaaaa ctaccGcact ttcatctcG agcGatctgg 22020  
 gatgctgccc gccacctgca acGccttccc ctccGacttt gtccCGctga gctaccGca 22080

ES 2 663 688 T3

gtgtcccccg ccgctgtgga gccactgcta cctcttgag ctggccaact acattgccc 22140  
 ccactcggat gtgatcgagg acgtgagcgg cgaggggctg ctcgagtgcc actgtcgctg 22200  
 caacctatgc tccccgcacc gctccctggt ctgcaacccc cagctactga gcgagaccca 22260  
 ggtcatcggg acctttgagc tgcaaggctc gcaggagtcc accgctccgc tgaaactcac 22320  
 gccgggggtt tggacttccg cgtacctgcg caaatgtgta cccgaggact actacgccc 22380  
 tgagataaag ttcttcgagg accaatcgcg tccgcagcac gcgcatctca cggcctgcgt 22440  
 catcaccag ggcgcgatcc tcgcccatt gcacgccatc caaaaatccc gccaaagatt 22500  
 tcttctgaaa aagggtagag gggctctact ggaccccag acgggagagg tgctcaaccc 22560  
 gggctctccc cagcatgccg aggaagaagc aggagccgct agtggaggag atggaagaag 22620  
 aatgggacag ccaggcagag gaggacgaat gggaggagga gacagaggag gaagacttgg 22680  
 aagaggtgga agaggagcag gcaacagagc agcccgtcgc cgcaccatcc gcgcccgcag 22740  
 cccctccggt cacggataca acctccgcag ctccggccaa gcctcctcgt agatgggatc 22800  
 gagtgaaggg tgacggtaag cacgagcgcac agggctaccg atcatggagg gcccaaaaag 22860  
 ccgcatcat cgcctgcttg caagactgcg gggggaacat cgcttccgcc cgcgctacc 22920  
 tgctctcca ccgcggggtg aacatcccc gcaacgtgtt gcattactac cgtcaccttc 22980  
 acagctaaga aaaagcaagt caaaggagtc gccggaggag gaggcctgag gatcgcgcg 23040  
 aacgagccct tgaccaccag ggagctgagg aaccgatct tccccactct ttatgccatt 23100  
 tttcagcaaa gtcgaggtca gcagcaagag ctcaaagtaa aaaaccggtc tctgcgctcg 23160  
 ctaccccgca gttgcttcta ccacaaaaac gaagatcagc tgcagcgcac tctogaagac 23220  
 gccgaggctc tgttccacaa gtactgcgcg ctgactctta aagactaagg cgcgcccacc 23280  
 cggaaaaaag gcgggaatta cctcatcgcc accatgagca aggagattcc caccocctac 23340  
 atgtggagct atcagcccca gatgggcctg gccgcgggcg cctcccagga ctactccacc 23400  
 cgcagtaact ggcttagtgc cggcccctcg atgatctcac gggtaaacgg ggtccgtaac 23460  
 catcgaaacc agatattggt gcagcaggcg gcggtcacct ccacgcccag ggcaaagctc 23520  
 aaccgcgta attggccctc caccctggtg tatcaggaaa tccccgggcc gactaccgta 23580  
 ctacttccgc gtgacgcact ggccgaagtc cgcagacta actcaggtgt ccagctggcc 23640  
 ggcggcgctt cccggtgccc gctccgccc caatcgggta taaaaaccct ggtgatccga 23700  
 ggcagaggca cacagctcaa cgacgagttg gtgagctctt acaatcgtct gcgaccggac 23760  
 ggagtgttcc aactagccgg agccgggaga tcgtccttca ctcccaacca ggcctacctg 23820  
 accttgcaga gcagctcttc ggagcctcgc tcgggaggca tcggaaccca ccagttcgtg 23880  
 gaggagtttg tgccctcggc ctacttcaac cccttctcgg gctcgcagg cctctaccg 23940  
 gacgagttta taccgaactt cgacgcagtg agagaagcgg tggacggcta cgactgaagc 24000

ES 2 663 688 T3

ttgttgatta aaagcccaga aaccaatcag acccttcctc atttccccat cccaatactc 24060  
 ataagaataa atcattggaa ttaatcattc aataaagatc acttacttga aatctgaaag 24120  
 tatgtctctg gtgtagttgc tcagcaacac ctcggtaccc tcctcccagc tctggtactc 24180  
 cagtccccgg cgggocggcga acttcctcca caccttgaaa gggatgtcaa agaggctccg 24240  
 ggtggaagat gacttcaacc cagtctaccc ctatggctac gcgcggaatc agaatatccc 24300  
 cttoctcact cccccctttg tctcctccga tggattcaaa aacttcccc ctgggggtact 24360  
 gtcactcaaa ctggctgac caatcaccat taccaatggg gatgtatccc tcaaggtggg 24420  
 aggtggtctc actttgcaag atggaagcct aactgtaaac cctaaggctc cactgcaagt 24480  
 taatactgat aaaaaacttg agcttgcata tgataatcca tttgaaagta gtgctaataa 24540  
 acttagttta aaagtaggac atggattaaa agtattagat gaaaaaagtg ctgccccggtt 24600  
 aaaagattta attggcaaac ttgtggtttt aacaggaaaa ggaataggca ctgaaaattt 24660  
 agaaaataca gatggtagca gcagaggaat tgggtataaat gtaagagcaa gagaagggtt 24720  
 gacatttgac aatgatggat acttggtagc atggaaccca aagtatgaca cgcgcacact 24780  
 ttggacaaca ccagacacat ctccaaactg cacaattgct caagataagg actctaaact 24840  
 cactttggta cttacaaagt gtggaagtca aatattagct aatgtgtctt tgattgtggt 24900  
 cgcaggaaag taccacatca taaataataa gacaaatcca aaaataaaaa gttttactat 24960  
 taaactgcta ttttaataaga acggagtgtt tttagacaac tcaaatcttg gaaaagctta 25020  
 ttggaacttt agaagtggaa attccaatgt ttcgacagct tatgaaaaag caattgggtt 25080  
 tatgccta attggtagcgt atccaaaacc cagtaattct aaaaaatag caagagacat 25140  
 agtttatgga actatatatc ttggtggaaa acctgatcag ccagcagtca ttaaaactac 25200  
 ctttaaccaa gaaactggat gtgaatactc tatcacattt aactttagtt ggtccaaaac 25260  
 ctatgaaaat gttgaatttg aaaccacctc ttttaccttc tcctatattg cccaagaatg 25320  
 aaagaccaat aaacgtgttt ttcatttgaa attttcatgt atctttattg atttttacac 25380  
 cagcacgagt agacagtctc ccaccaccag cccattttac agtgtacacg gttctctcag 25440  
 cacgggtagc cttaaataagg gaaatattct cattagtgcg ggaattggac ttgggggtcta 25500  
 taatccacac agtttctctg cgagccaaac gggggtcggt gattgaaata aagccgtcct 25560  
 ctgaaaagtc atccaagcgg gcctcacagt ccaaggtcac agtctggtgg aacgagaaga 25620  
 acgcacagat tcatactcg aaaacaggat ggggtctgtgc ctctccatca gcgccctcag 25680  
 cagtctctgc cgccggggct cgggtgcggct gctgcaaatg ggatcgggat cacaagtctc 25740  
 tctgactatg atcccaacag ccttcagcat cagtctctctg gtgcgacggg cacagcaccg 25800  
 catcctgac tctgccaatgt tctcacagta agtgcagcac ataatcacca tgttattcag 25860

ES 2 663 688 T3

cagcccataa ttcagggcgc tccagccaaa gctcatgttg ggaatgatgg aaccacgctg 25920  
accatcgtac cagatgcgac agtatatcag atgcctgccc ctcatgaaca cactgcccac 25980  
gtacatgatc tctttgggca tgtttctggt tacaatctgg cggtagccagg ggaagcgctg 26040  
gttgaacatg cacccgtaaa tgactctcct gaaccacacg gccagcaggg tgectcccgc 26100  
ccgacactgc agggagccag gggatgaaca gtggcaatgc aggatccagc gctcgtaccc 26160  
gctcaccatt tgagctctta ccaagtccag ggtagcgggg cacaggcaca ctgacataca 26220  
tctttttaa atttttatct cctctgtggt gaggatcata tcccagggga ctggaaactc 26280  
ttggagcagg gtaaagccag cagcacatgg taatccacgg acagaactta cattatgata 26340  
atctgcatga tcacaatcgg gcaacagggg atgttgttca gtcagtgaag ccctggtttc 26400  
ctcatcagat cgtggtaaac gggccctgcg atatggatga tggcggagcg agctggattg 26460  
aatctcgggt tgcatgtag tggattctct tgcgtacctt gtcgtacttc tgccagcaga 26520  
aatgggccct tgaacagcat ataccctcc tacggccgtc ctttcgctgc tgccgctcag 26580  
tcatccaact aaagtacatc cattctcgaa gattctggag aagttcctct gcactctgata 26640  
aaataaaaaa cccgtccatg cgaattcccc tcatcacatc agccaggact ctgtaggcca 26700  
tccccatcca gttaatgctg ccttgtctat cattcagagg gggcggggc aggactggaa 26760  
gaaccatttt tattccaaac ggtctcgaag gacgataaag tgcaagtca gcaggtgaca 26820  
gcgttcccct ccgctgtgct ggtggaaaca gacagccagg tcaaaaccca ctctattttc 26880  
aaggtgctcg accgtggctt cgagcagtggt ctctacgcbc acatccagca taagaatcac 26940  
attaaggct ggcctccat cgatttcac aatcatcagg ttacattcct gcaccatccc 27000  
caggtaattc tcatttttcc agccttgat tatctctaca aattgttgggt gtaagtccac 27060  
tccgcacatg tggaaaagct cccacagtgc cccctccact ttcataatca ggcagacctt 27120  
cataatagaa acagatcctg ctgctccacc acctgcagcg tgttcaaac aacaagattc 27180  
aataaggttc tgccctccgc cctgagctcg cgcctcaatg tcagctgcaa aaagtcactt 27240  
aagtcctggg ccactacagc tgacaattca gagccagggc taagcgtggg actggcaagc 27300  
gtaagggaaa actttaatgc tccaaagcta gcacccaaa actgcatgct ggaataagct 27360  
ctctttgtgt ctccggtgat gccttccaaa atgtgagtga taaagcgtgg tagtttttct 27420  
ttaatcattt gcgtaataga aaagtctct aaataagtca ctaggacccc agggaccaca 27480  
atgtggtagc ttacaccgcg tcgctgaagc atggtagta gagatgagag tctgaaaaac 27540  
agaaagcatg cactaaacta aggtggctat tttcactgaa ggaaaaatca ctctctccag 27600  
cagcagggta cccactgggt ggccttgcg gacatacaaa aatcgggccg tgtgattaaa 27660  
aagcagcaca gtaagttcct gtcttcttcc ggcaaaaatc acatcagact gggtagtat 27720  
gtccctggca tggtagtcat tcaaggccat aaatctgcc tgatatccag taggaaccag 27780



ES 2 663 688 T3

cacactcact tttaggtgaa gcaataccac cccatgcgga ggaatgtgga aagattcagg 27840  
gcaaaaaaat tatatctatt gctagcccct tccctggacgg gagcaatccc tccaggacta 27900  
tctataaaag catacagaga ttcagccata gcttagcccg cttaccagta gacagaaagc 27960  
acagcagtac aagcgccaac agcagcaact gactaccac tgaccagct ccctatttaa 28020  
aggcacctta cactgacgta atgaccaaag gtctaaaaac cccgcaaaa aaaacacaca 28080  
cgccctgggt gtttttcaca aaaacacttc cgcgttctca cttcctcgta tgcattttgt 28140  
gactcaactt cggggttccc acgttacgtc acttctgccc ttacatgtaa cttggccgta 28200  
tggcgccatc ttgcccacgt ccaaaatggc tttcatgacc ggccacgcct ccgcgccggc 28260  
cgttagccgt gcgtcgtgac gttatttgca tcaccgcttc tcgtccaatc agcgttggct 28320  
ccgccccaaa accgttaaaa ttcaaaagct catttgcata ttaacttttg tttactttgt 28380  
ggggtatatt attagatagt taattaagga tgcatgttta aactcgacag cgacacactt 28440  
gcatcggatg cagcccgggt aacgtgcccg cacggcctgg gtaaccaggt attttgtcca 28500  
cataaccgtg cgcaaaatgt tgtggataag caggacacag cagcaatcca cagcaggcat 28560  
acaaccgcac accgaggtta ctccgttcta caggttacga cgacatgtca atacttgccc 28620  
ttgacaggca ttgatggaat cgtagtctca cgctgatagt ctgatcgaca atacaagtgg 28680  
gaccgtggtc ccagaccgat aatcagaccg acaacacgag tgggatcgtg gtcccagact 28740  
aataatcaga ccgacgatac gagtgggacc gtggtcccag actaataatc agaccgacga 28800  
tacgagtggg accgtggttc cagactaata atcagaccga cgatacgagt gggaccgtgg 28860  
tcccagacta ataatcagac cgacgatacg agtgggacca tgggtcccaga ctaataatca 28920  
gaccgacgat acgagtggga ccgtggtccc agtctgatta tcagaccgac gatacgagtg 28980  
ggaccgtggt cccagactaa taatcagacc gacgatacga gtgggaccgt ggtcccagac 29040  
taataatcag accgacgata cgagtgggac cgtggtccca gtctgattat cagaccgacg 29100  
atacaagtgg aacagtgggc ccagagagaa tattcaggcc agttatgctt tctggcctgt 29160  
aacaaggac attaagtaaa gacagataaa cgtagactaa aacgtggtcg catcagggtg 29220  
ctggcttttc aagttoctta agaatggcct caattttctc tatacactca gttggaacac 29280  
gagacctgtc caggttaagc accattttat cgcccttata caatactgtc gctccaggag 29340  
caaaactgatg tcgtgagctt aaactagttc ttgatgcaga tgacgtttta agcacagaag 29400  
ttaaagagat gataacttct tcagcttcaa atatcacccc agcttttttc tgctcatgaa 29460  
ggttagatgc ctgctgctta agtaattcct ctttatctgt aaaggctttt tgaagtgcac 29520  
cacctgaccg ggcagatagt tcaccggggt gagaaaaaag agcaacaact gatttaggca 29580  
atgtggcgggt gttgatacag cgggtaataa tcttacgtga aatattttcc gcatcagcca 29640

ES 2 663 688 T3

gcgcagaaat atttccagca aattcattct gcaatcggct tgcataacgc tgaccacggt 29700  
cataagcact tgttgggcga taatcgttac ccaatctgga taatgcagcc atctgctcat 29760  
catccagctc gccaacccaga acacgataat cactttcggg aagtgcagca gctttacgac 29820  
ggcgactccc atcggcaatt tctatgacac cagatactct tcgaccgaac gccgggtgtct 29880  
gttgaccagt cagtagaaaa gaagggatga gatcatccag tgcgtcctca gtaagcagct 29940  
cctggctcag ttcattacct gaccataccc gagaggtctt ctcaacacta tcaccccgga 30000  
gcacttcaag agtaaacttc acatcccagc cacatacagg caaagtaatg gcattaccgc 30060  
gagccattac tcctacgcgc gcaattaacg aatccaccat cggggcagct ggtgtcgata 30120  
acgaagtatc ttcaaccggt tgagtattga gcgtatgttt tggaataaca ggcgcacgct 30180  
tcattatcta atctcccagc gtggtttaat cagacgatcg aaaatttcat tgcagacagg 30240  
ttcccaaata gaaagagcat ttctccaggc accagttgaa gagcgttgat caatggcctg 30300  
ttcaaaaaca gttctcatcc ggatctgacc tttaccaact tcatccgttt cacgtacaac 30360  
atTTTTtaga accatgcttc cccaggcatc ccgaatttgc tcctccatcc acggggactg 30420  
agagccatta ctattgctgt atttggtaag caaaatacgt acatcaggct cgaacccttt 30480  
aagatcaacg ttcttgagca gatcacgaag catatcgaaa aactgcagtg cggaggtgta 30540  
gtcaaaacaac tcagcaggcg tgggaacaat cagcacatca gcagcacata cgacattaat 30600  
cgtgccgata cccaggttag gcgcgctgtc aataactatg acatcatagt catgagcaac 30660  
agtttcaatg gccagtcgga gcatcagggtg tggatcgggtg ggagtttac cttcatcaaa 30720  
tttgcccatt aactcagttt caatacgggtg cagagccaga caggaaggaa taatgtcaag 30780  
ccccggccag caagtgggct ttattgcata agtgacatcg tccttttccc caagatagaa 30840  
aggcaggaga gtgtcttctg catgaatatg aagatctggg acccatccgt gatacattga 30900  
ggctgttccc tgggggtcgt taccttccac gagcaaaaca cgtagcccct tcagagccag 30960  
atcctgagca agatgaacag aaactgagggt tttgtaaacg ccaccttat gggcagcaac 31020  
cccgatcacc ggtggaataa cgtcttcagc acgtcgcaat cgcgtaccaa acacatcacg 31080  
catatgatta atttgttcaa ttgtataacc aacacgttgc tcaacccgtc ctogaatttc 31140  
catatccggg tgcggtagtc gccctgcttt ctcggcatct ctgatagcct gagaagaaac 31200  
cccaactaaa tccgctgctt cacctattct ccagcgcggg gttattttcc tcgcttccgg 31260  
gctgtcatca ttaaactgtg caatggogat agccttcgtc atttcatgac cagcgtttat 31320  
gcactggtta agtgtttcca tgagtttcat tctgaacatc ctttaatcat tgctttgcgt 31380  
TTTTTTatta aatcttgcaa tttactgcaa agcaacaaca aatcgcaa gtcacaaaa 31440  
aaccgcaaag ttgtttaaaa taagagcaac actacaaaag gagataagaa gagcacatac 31500  
ctcagtcact tattatcact agcgcctcgc gcagccgtgt aaccgagcat agcgagcgaa 31560

ES 2 663 688 T3

ctggcgagga agcaaagaag aactgttctg tcagatagct cttacgctca gcgcaagaag 31620  
 aatatccac cgtgggaaaa actccaggta gaggtacaca cgcggatagc caattcagag 31680  
 taataaactg tgataatcaa ccctcatcaa tgatgacgaa ctaacccccg atatcaggtc 31740  
 acatgacgaa gggaaagaga aggaaatcaa ctgtgacaaa ctgccctcaa atttggcttc 31800  
 cttaaaaatt acagttcaaa aagtatgaga aaatccatgc aggctgaagg aaacagcaaa 31860  
 actgtgacaa attacctca gtaggtcaga acaaatgtga cgaaccaccc tcaaatctgt 31920  
 gacagataac cctcagacta tcctgtcgtc atggaagtga tatcgcggaa ggaaaatacg 31980  
 atatgagtgc tctggcggcc tttctttttc tcaatgtatg agaggcgcac tggagtctctg 32040  
 ctggtgatct cattaacaca gacctgcagg aagcggcggc ggaagtcagg catacgctgg 32100  
 taactttgag gcagctggta acgctctatg atccagtcga ttttcagaga gacgatgcct 32160  
 gagccatccg gcttacgata ctgacacagg gattcgtata aacgcatggc atacggattg 32220  
 gtgatttctt ttgtttcact aagccgaaac tgcgtaaacc ggttctgtaa cccgataaag 32280  
 aagggaatga gatatgggtt gatatgtaca ctgtaaagcc ctctggatgg actgtgcgca 32340  
 cgtttgataa accaaggaaa agattcatag cttttttcat cgcggcctc ctcttcaggg 32400  
 cgataaaaaa ccaacttctt ccccgcgaaa ctcttcaatg cctgccgtat atccttactg 32460  
 gcttccgcag aggtcaatcc gaatatttca gcatatttag caacatggat ctcgagata 32520  
 ccgtcatggt cctgtagggc gccatcagat tttctgatct ggtcaacgaa cagatacagc 32580  
 atacgttttt gatccccgga gagactatat gccgcctcag tgaggctcgtt tgactggacg 32640  
 attcgagggc tatttttacg tttcttgtga ttgataaccg ctgtttccgc catgacagat 32700  
 ccattgtgaag tgtgacaagt ttttagattg tcacactaaa taaaaaagag tcaataagca 32760  
 gggataactt tgtgaaaaaa cagcttcttc tgagggcaat ttgtcacagg gttaagggca 32820  
 atttgtcaca gacaggactg tcatttgagg gtgatttgtc aactgaaag ggcaatttgt 32880  
 cacaacacct tctctagaac cagcatggat aaaggcctac aaggcgcctc aaaaaagaag 32940  
 atctaaaaac tataaaaaaa ataattataa aaatatcccc gtggataagt ggataacccc 33000  
 aagggaaagt ttttcaggca tcgtgtgtaa gcagaatata taagtgtgtt tccttgggtc 33060  
 ttctctgctc actcgagggc ttccgcctcg ctcgactgcg gcgagcctac tggctgtaaa 33120  
 aggacagacc acatcatggt tctgtgttca ttaggttgtt ctgtccattg ctgacataat 33180  
 ccgctccact tcaacgtaac accgcacgaa gatttctatt gttcctgaag gcatattcaa 33240  
 atcgttttcg ttaccgcttg caggcatcat gacagaacac tacttctat aaacgctaca 33300  
 caggctcctg agattaataa tgcggatctc tacgataatg ggagattttc ccgactgttt 33360  
 cgttcgcttc tcagtgagata acagccagct tctctgttta acagacaaaa acagcatatc 33420

ES 2 663 688 T3

cactcagttc cacathttcca tataaaggcc aaggcattta ttctcaggat aattgthttca 33480  
 gcatcgcaac cgcacagac tccggcatcg caaactgcac ccggtgcccgg gcagccacat 33540  
 ccagcgcaaa aaccttcgtg tagacttccg ttgaactgat ggacttatgt cccatcaggc 33600  
 tttgcagaac tttcagcggc ataccggcat acagcatgtg catcgcatag gaatggcggga 33660  
 acgtatgtgg tgtgaccgga acagagaacg tcacaccgtc agcagcagcg gcccgaaccg 33720  
 cctccccaat ccaggtcctg accgttctgt ccgtcacttc ccagatccgc gctttctctg 33780  
 tccttcctgt gcgacgggta cgcgctcca tgagcttacc gcgaataaat acctgtgacg 33840  
 gaagatcact tcgcagaata aataaatcct ggtgtccctg ttgataccgg gaagccctgg 33900  
 gccaaactttt ggcgaaaatg agacgttgat cggcacgtaa gaggttccaa ctttcacccat 33960  
 aatgaaataa gatcactacc gggcgtattht tttgagttat cgagatthttc aggagctaaag 34020  
 gaagctaaaa tggagaaaaa aatcactgga tataccaccg ttgatataac ccaatggcat 34080  
 cgtaaagaac atthttgaggc atthtcagtca gttgctcaat gtacctataa ccagaccgtht 34140  
 cagctggata ttaccggcctt thtaaagacc gtaaagaaaa ataagcacia gthtttatccg 34200  
 gcctthtattc acatthcttg cgcctgatg aatgctcacc cgggaattccg tatggcaatg 34260  
 aaagacggtg agctgggtgat atgggatagt gthcaccctt gthtacaccgt thttccatgag 34320  
 caaactgaaa cgtthttcacc gctctggagt gaataccacc acgattthccg gcagthttcta 34380  
 cacatatatt cgcaagatgt ggcgtgttac ggtgaaaacc tggcctattht cccataagggt 34440  
 thttattgaga atatgthttth cgtctcagcc aatccctggg tgagthttcac cagthtttgat 34500  
 thaaacgtgg ccaatatgga caactthctc gcccccgttht tcaccatggg caaatattat 34560  
 acgcaaggcg acaaggtgct gatgccgctg gcgattcagg thcatcatgc cgtctgtgat 34620  
 ggctthccatg tcggcagaat gcttaatgaa thacaacagt actgcatga gthggcagggc 34680  
 ggggcgtaat thttthtaagg cagthattgg tgccctthaa cgcctggtht ctaccgctga 34740  
 ataagtgata ataagcggat gaatggcaga aatthcatga taagctgtca aacatgagaa 34800  
 tgggtcgag 34809

<210> 3  
 <211> 38159  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pRAB19aGFP\_SV40"

<400> 3  
 gaagthccta thccgaagth cctattctct agaaagtata ggaactthca thccatgtc 60  
 agccgttaag thttcctgtg thactcaaaa thgctthgag aggtctaaag ggctthctcag 120  
 thcgtthacat cctggcttg thgtccacia ccgtthaaacc thaaaagctt thaaaagcctt 180

ES 2 663 688 T3

atatattctt ttttttctta taaaacttaa aaccttagag gctatttaag ttgctgattt 240  
 atattaatth tattgttcaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg 300  
 ttagccatga gagcttagta cgtagccat gagggtttag ttcgttaaac atgagagctt 360  
 agtacgttaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg tactatcaac 420  
 aggttgaact gctgatcttc agatcctcta cgccggacgc atcgtggccg gatccgattt 480  
 attcaacaaa gccacgttgt gtctcaaaat ctctgatggt acattgcaca agataaaaat 540  
 atatcatcat gaacaataaa actgtctgct tacataaaca gtaatacaag ggggtgttatg 600  
 agccatattc aacgggaaac gtcttgctcg aggccgcgat taaattccaa catggatgct 660  
 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat 720  
 cgattgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt 780  
 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt 840  
 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc 900  
 cccgggaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aaatattggt 960  
 gatgcgctgg cagtgttctt gcgcccgttg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt 1020  
 aacagcgatc gcgtatttcg tctcgcctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt 1080  
 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa 1140  
 atgcataagc ttttgccatt ctccaccgat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt 1200  
 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttg acgagtcgga 1260  
 atcgcagacc gataaccagga tcttgccatc ctatggaaact gcctcgggtga gttttctcct 1320  
 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg 1380  
 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taatcagaat tggttaattg gttgtaacac 1440  
 tggcttaatt aactatctaa taatataccc cacaaagtaa acaaaagtta atatgcaaat 1500  
 gagcttttga attttaacgg ttttggggcg gagccaacgc tgattggacg agaagcgggtg 1560  
 atgcaaataa cgtcacgacg cacggctaac ggccggcgcg gaggcgtggc ctaggccgga 1620  
 agcaagtgcg ggggctaatt acgtataaaa aagcggactt tagaccgga aacggccgat 1680  
 tttcccgcgg ccacgcccgg atatgaggta attctgggcg gatgcaagtg aaattaggtc 1740  
 attttggcgc caaaactgaa tgaggaagtg aaaagtgaaa aatacctgtc ccgcccaggg 1800  
 cggaatatth accgagggcc gagagacttt gaccgattac gtggggtttc gattgcccgtg 1860  
 tttttttcgc gagaaggtaa actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa 1920  
 gtacgcccc tattgacgtc aatgacggta aatggcccgc ctggcattat gccagtaca 1980  
 tgaccttatg ggactttcct acttggcagt acatctacgt attagtcatc gctattacca 2040

ES 2 663 688 T3

tggatgatgcg gttttggcag tacatcaatg ggcgtggata gcggtttgac tcacggggat 2100  
 ttccaagtct ccacccatt gacgtcaatg ggagtttgtt ttggcaccaa aatcaacggg 2160  
 actttccaaa atgtcgtaac aactccgcc cattgacgca aatgggcggt aggcgtgtac 2220  
 ggtgggaggt ctatataagc agagctgggt tagtgaaccg tcagatccgc tagcgtacc 2280  
 ggactcagat ctcgagctca agcttcgaat tctgcagtcg acggtaccgc gggcccggga 2340  
 tccaccggtc gccaccatgg tgagcaaggc cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat 2400  
 cctggctgag ctggacggcg acgtaaaccg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga 2460  
 gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2520  
 cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgtc tcagccgcta 2580  
 ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca 2640  
 ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt 2700  
 cgagggcgac accctggtga accgcacgca gctgaaggc atcgacttca aggaggacgg 2760  
 caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc 2820  
 cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg 2880  
 cagcgtgacg ctgcgccacc actaccagca gaacaccccc atcgccgacg gccccgtgct 2940  
 gctgcccgac aaccactacc tgagcaccga gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa 3000  
 gcgcgatcac atggtcctgc tggagtctgt gaccgccgcc gggatcactc tcggcatgga 3060  
 cgagctgtac aagtaaagcg gccgcgactc tagatcataa tcagccatac cacatttcta 3120  
 gaggttttac ttgctttaa aaacctcca cacctcccc tgaacctgaa acataaaatg 3180  
 aatgcaattg ttgttgttaa cttgtttatt gcagcttata atggttacia ataaagcaat 3240  
 agcatcacia atttcacaaa taaagcattt ttttactgc attctagttg tggtttctcc 3300  
 aaactcatca atgtatctta aatcgaattc aagcttctgc actcgaagat ctgagctcac 3360  
 gcgtgaagtt cctattctct agaaagtata ggaactctgc gtaaattgta agcgttaata 3420  
 ttttgttaa attcgcgta aattttgtt aaatcagctc atttttaac caataggccg 3480  
 aaatcgcaa aatcccttat aaatcaaaag aatagaccga gatagggttg agtggttctc 3540  
 cagtttgaa caagagtcca ctattaaaga acgtggactc caacgtcaa gggcgaaaaa 3600  
 ccgtctatca gggcgatggc ccaactacgtg aaccatcacc ctaatcaagt tttttggggt 3660  
 cgaggtgccg taaagcacta aatcgggaacc cttaaaggag cccccgattt agagcttgac 3720  
 ggggaaagcc ggcgaacgtg gcgagaaagg aagggaagaa agcgaagga gcgggcgcta 3780  
 gggcgctggc aagtgtagcg gtcacgctgc gcgtaaccac cacaccgcc gcgcttaatg 3840  
 cgcgctaca gggcgcgta ggtggcactt ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt 3900  
 gtttattttt ctaaatacat tcaaatatgt atccgctcat gagacaataa ccctgataaa 3960

ES 2 663 688 T3

tgcttcaata atattgaaaa aggaagagtc ctgaggcgga aagaaccagc tgtggaatgt 4020  
 gtgtcagtta ggggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat 4080  
 gcatctcaat tagtcagcaa ccagggtgtgg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag 4140  
 tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgccctaa ctccgcccat 4200  
 cccgcccta actccgcca gttccgcca ttctccgcc catggctgac taatTTTTTT 4260  
 tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg 4320  
 cttttttgga gggggtgggg taccaggtaa gtgtacccaa ttccgccat agtgagtcgt 4380  
 attacaattc actggccgtc gttttacaac gtcgtgactg ggaaaaccct ggcgttacc 4440  
 aacgtgagac cagaccacct ggtgatggcc tgtaccggga ccgagttcag ctccagtggg 4500  
 gaggacacag attagaggta ggtttgagta gtgggcgtgg ctaatgtgag tataaaggcg 4560  
 ggtgtcttac gagggtcttt ttgcttttct gcagacatca tgaacgggac cggcggggcc 4620  
 ttcgaagggg ggcttttttag cccttatttg acaaccggcc tgccgggatg ggccggagtt 4680  
 cgtcagaatg tgatgggatc tacgggtggat gggcgtccag tgcttccagc aaattcctcg 4740  
 accatgacct acgcgacctt ggggagctcg tcgcttgaca gcaccgccgc agccgcggca 4800  
 gccgcagccg ccatgacagc gacgagactg gcctcgagct atatgccag cagcggtagc 4860  
 agccccctg tgcccagttc catcatcgcc gaggagaaac tgctggccct gctggccgag 4920  
 ctggaagccc tgagccgcca gctggccgcc ctgaccagc aggtgtccga tctccgag 4980  
 caacagcagc agcaaaataa atgaattcaa taaacacaga ttctgattca aacagcaaag 5040  
 catctttatt atttatTTTT tgcgcgcgg taggacctgg tccacctctc ccgatcattg 5100  
 agagtgcggg ggattttttc caggaccgg tagaggtggg attggatggt gaggtacatg 5160  
 ggcatgagcc cgtccccggg gtggaggtag caccactgca tggcctcgtg ctctggggtc 5220  
 gtgtttaga taatccagtc atagcagggg cgctgggcgt ggtgctggat gatgtccttg 5280  
 aggaggagac tgatggccac ggggagcccc ttggtgtagg tgttggcaaa gcggttaagc 5340  
 tgggagggat gcatgcgggg ggagatgatg tgcagtttgg cctggatctt gaggttggcg 5400  
 atgttgccac ccagatcccg cggggggttc atattgtgca ggaccaccag aacggtgtag 5460  
 cccgtgcact tggggaactt atcatgcaac ttggaaggga atgcgtggaa gaatttggag 5520  
 acgccottgt gcccgccag gttttocatg cactcatcca tgatgatggc aatgggcccg 5580  
 tgggctgagg ctttggcaaa aacgtttctg gggtcagaga catcataatt atgctcctgg 5640  
 gtgagatcat cataagacat tttaatgaat ttggggcgaa ggggtgccaga ttgggggacg 5700  
 atcgttccct cgggccccgg ggcgaagttc ccctcgcaga tctgcatctc ccaggctttc 5760  
 atctcggagg gggggatcat gtccacctgc ggggcgatga aaaaaacggt ttccggggcg 5820

ES 2 663 688 T3

ggggtgatga gctgcgagga gagcaggttt cttaacagct gggacttgcc gcacccggtc 5880  
 gggccgtaga tgaccccgat gacgggttgc aggtggtagt tcaaggagat gcagctgccg 5940  
 tcgtcccgga ggaggggggc cacctcgttg agcatgtctc tcaactggag gttttcccgg 6000  
 acgagctcgc cgaggaggcg gtccccgcc agcgagagca gctcttgca ggaagcaaag 6060  
 tttttcaggg gcttgagccc gtcggccatg ggcaccttgg caagggtctg cgagaggagc 6120  
 tccagggcggc cccatagctc ggtgacgtgc tctacggcat ctcgatccag cagacttctc 6180  
 cgtttcgggg gttgggacga ctgcgactgt agggcacgag acgatgggcg tccagcgcgg 6240  
 ccagcgtcat gtccttcag ggtctcaggg tccgagttag ggtggtctcc gtcacggtga 6300  
 aggggtgggc cccgggctg ggcgcttcaa ggggtgcgctt gagactcatc ctgctggtgc 6360  
 tgaaacgggc acggtcttcg ccctgcgctt cggcgagata gcagttgacc atgagcttgt 6420  
 agttaagggc ctggcgggcg tggcccttgg cacggagctt gcctttgaa gagcgcgccg 6480  
 aggcgggaca gaggaggat tgcagggcgt agagcttggg tgcgagaaag acggactcgg 6540  
 gagcgaagc gtccgctccg cagtgggccc agacggtctc gcaactcgac agccaggtga 6600  
 gctcgggctg ctcggggtca aaaaccagtt tcccccggt ctttttgatg cgcttcttac 6660  
 ctgcgctctc catgagtctg tgtccgctt cggtgacaaa caggctgtct gtgtccccgt 6720  
 agacggactt gattggcctg tctgcaggg gcgtcccgcg gtcctcctcg tagagaaact 6780  
 cggaccactc tgagacaaag gcgcgctcc acgccaagac aaaggaggcc acgtgcgagg 6840  
 ggtagcggtc gttgtccacc agggggtcca cttttccac cgtgtgcaga cacatgtccc 6900  
 cctcctccgc atccaagaag gtgattggct tgtaggtgta ggccacgtga ccgggggtcc 6960  
 ccgacggggg ggtataaaa ggggcgggtc tgtgctcgtc ctcaactctc tccgcgtcgc 7020  
 tgtccacgag cgccagctgt tgggtaggt attccctctc gagagcgggc atgacctcgg 7080  
 cactcaggtt gtcagtttct agaaacgagg aggatttgat gttggcctgc cctgccgcaa 7140  
 tgctttttag gagactttca tccatctggt cagaaaagac tttttttta ttgtcaagct 7200  
 tgggtggcaa ggagccatag agggcggttg agagaagctt ggcgatggat ctcatggtct 7260  
 gatttttgtc acggtcggcg cgctccttgg ccgcatggt gagctggaca tactcgcgcg 7320  
 cgacacactt ccattctggg aagacggtgg tgcgctcgtc gggcacgatc ctgacgcgcc 7380  
 agccgcgatt atgcaggtg accaggtcca cgctggtggc cacctcgccg cgcaggggct 7440  
 cgttggtcca gcagaggcgt ccgcccttgc gcgagcagaa cgggggcagc acatcaagca 7500  
 gatgctcgtc aggggggtcc gcatcgatgg tgaagatgcc cggacagagt tcttgtcaa 7560  
 aataatcgat ttttaggat gcatcatcca aggccatctg ccaactcgcg gcggccagcg 7620  
 ctgcctcgtg ggggttgagg ggcggacccc agggcatggg atgcgtgagg gcggaggcgt 7680  
 acatgccgca gatgtcgtag acatagatgg gctccgagag gatgccgatg taggtgggat 7740



ES 2 663 688 T3

aacagcggcc cccgcggatg ctggcgcgca catagtcata caactcgtgc gagggggcca 7800  
agaaagcggg gccgagattg gtgcgcctggg gctgctcggc gccggaagacg atctggcgaa 7860  
agatggcatg cgagttggag gagatggtgg gccggttgaa gatgttaaag tgggcgtggg 7920  
gcaagcggac cgagtcgcgg atgaagtgcg cgtaggagtc ttgcagcttg gcaacgagct 7980  
cggcggtgac aaggacgtcc atggcgcagt agtccagcgt ttcacggatg atgtcataac 8040  
ccgcctcttc tttcttctcc cacagcgcgc ggttgagggc gtactcctcg tcatccttcc 8100  
agtactcccg gagcgggaat cctcgatcgt ccgcacggta agagcccagc atgtagaaat 8160  
ggttcacggc cttgtaggga cagcagccct tctccacggg gagggcgtaa gcttgagcgg 8220  
ccttgccggag cgaggtgtgc gtcagggcga aggtatccct aaccatgact ttcaagaact 8280  
ggactttgaa atccgagtcg tcgcagccgc cgtgctccca gagctcgaaa tcggtgcgct 8340  
tcttcgagag ggggttaggc agagcgaag tgacgtcatt gaagagaatc ttgcctgccc 8400  
gcggcatgaa attgcgggtg atgcggaaag ggcccggaac ggaggctcgg ttgttgatga 8460  
cctgggcggc gaggcagatc tcgtcgaagc cgttgatggt gtgcccagc atgtagagtt 8520  
ccatgaatcg cgggcggcct ttgatgtgcg gcagcttttt gagttcctcg taggtgaggt 8580  
cctcggggca ttgcaggccg tgctgctcga gcgccactc ctggagatgt gggttggctt 8640  
gcatgaatga agcccagagc tcgcgggcca tgagggtctg gagctcgtcg cgaaagaggc 8700  
ggaactgctg gccacggcc atcttttctg gggtgacgca gtagaagggtg agggggctcc 8760  
gctcccagcg atcccagcgt aagcgcacgg cgagatcgcg agcagggcg accagctcgg 8820  
ggtccccgga gaatttcag accagcatga aggggacgag ctgcttgccg aaggacccca 8880  
tcaggtgta ggtttctaca tcgtaggtga caaagagccg ctccgtgcga ggatgagagc 8940  
cgattgggaa gaactggatt tcctgccacc agttggctga gtggctggtg atgtgatgaa 9000  
agtagaaatc ccgccggcga accgagcact cgtgctgatg cttgtaaaag cgtccgcagt 9060  
actcgcagcg ctgcacgggc tgtacctcat ccacgagata cacagcgcgt cccttgagga 9120  
ggaacttcag gagtggcggc cctggctggt ggttttcag ttcgcctgcg tgggactcac 9180  
cctggggctc ctcgaggacg gagaggctga cgagcccgcg cgggagccag gtccagattt 9240  
cggcgcggcg ggggcggaga gcgaaaacga gggcgcgcag ttgggagctg tccatggtgt 9300  
cgcgagatc caggtccggg ggcagggttc tgaggttgac ctcgtagagg cgggtgaggg 9360  
cgtgcttgag atgcagatgg tacttgatct ccacgggtga gttggtggtc gtgtccacgc 9420  
attgcatgag cccgtagctg cgcggggcca cgaccgtgcc gcggtgcgct tttagaagcg 9480  
gtgtcgcgga cgcgctcccg gcggcagcgg cggttccggc cccgcgggca gtggcggtag 9540  
aggcacgtcg gcgtggcgt cgggcaggtc ccggtgctgc gccctgagag cgctggcgtg 9600

ES 2 663 688 T3

cgcgacgacg cggcgggtga catcctggat ctgccgcctt tgcgtgaaga ccacgggccc 9660  
 cgtgactttg aacctgaaag acagttcaac agaataatc tcggcgtcat tgacggcggc 9720  
 ctgacgcagg atctcttgca cgtcgcccga gttgtcctgg taggcgatct cggacatgaa 9780  
 ctgctcgatt tcctcctcct ggagatcgcc gcggcccgcg cgtctacgg tggcggcaag 9840  
 gtcattcgag atgcgaccca tgagctgoga gaaggcggcc aggcgctct cgttccagac 9900  
 gcggctgtaa accacgtccc cgtcggcgtc gcgcgcgcgc atgaccacct gcgcgaggtt 9960  
 gagctccacg tgccgcgtaa agacggcgta gttgcgcagg cgttgaaga ggtagttgag 10020  
 ggtggtggcg atgtgctcgg tgacgaagaa gtacataatc cagcggcgca gggcatttc 10080  
 gctgatgtcg ccaatggcct ccagcctttc catggcctcg tagaaatcca cggcgaagtt 10140  
 gaaaaactgg gcgttgccgg ccgagaccgt gagctcgtct tccaggagcc tgatgagttc 10200  
 ggcgatggtg gcgcgcacct cgcgctcga atcccagggg gcctcctcct ctctccttc 10260  
 ttccatgacg acctcttctt ctatttcttc ctctgggggc ggtggtggtg gcggggcccg 10320  
 acgacgacgg cgacgcaccg ggagacggtc gacgaagcgc tcgatcatct ccccgcgcg 10380  
 gcgacgcatg gtttcggtga cggcgcgacc ccgttcgcga ggacgcagcg tgaagacgcc 10440  
 gccggtcatc tcccggtaat ggggtgggtc cccgttgggc agcgataggg cgttgacaat 10500  
 gcatcttatc aattgcggtg tagggcacgt gagcgcgtcg agatcgaccg gatcggagaa 10560  
 tctttcgagg aaagcgtcta gccaatcgca gtcgcaaggt aagctcaaac acgtagcagc 10620  
 cctgtggacg ctgttagaat tgcggttgct gatgatgtaa ttgaagtagg cgtttttgag 10680  
 gcggcggatg gtggcgagga ggaccaggtc cttgggtccc gcttgcctgga tgcggagccg 10740  
 ctcgccatg cccaggcct gccctgaca ccggctcagg ttctttagt agtcatgcat 10800  
 gagcctctcg atgtcatcac tggcggaggc ggagtcttcc atgcgggtga ccccgacgcc 10860  
 cctgaacggc tgcacgagcg ccaggtcggc gacgacgcgc tcggcgagga tggcctggtg 10920  
 cacgcgggtg aggggtgtcct ggaagtcgtc catgtcgacg aagcgggtgt aggccctgt 10980  
 gttgatggtg taagtgcagt tggccataag cgaccagttg acggtctgca ggccgggtt 11040  
 cacgacctcg gagtacctga gccgcgagaa ggcgcgcgag tcgaagacat agtcgttgca 11100  
 ggtgcgcacg aggtactggt atccgactag aaagtgcggc ggcggctggc ggtagagcgg 11160  
 ccagcgctgg gtggccggcg cgcggggggc caggctctca agcatgagtc ggtggtagcc 11220  
 gtagaggtag cgggacatcc aggtgatgcc ggcggcgggtg gtggagggcg gcgggaactc 11280  
 gcggacggcg ttccagatgt tgcgcagggg caggaaatag tccatggtcg gcacggtctg 11340  
 gccggtgaga cgcgcgcagt cattgatgct ctagaggcaa aaacgaaagc ggttgagcgg 11400  
 gctcttctc cgtagcctgg cggaaacgaa acgggttagg ccgctgtgtg acccggttc 11460  
 gagtccctc gaatcaggct ggagccgoga ctaacgtggt attggcactc ccgtctcgac 11520

ES 2 663 688 T3

ccaagcccga tagccgccag gatacggcgg agagcccttt ttgtcggccg aggggagtcg 11580  
ctagacttga aagcggccga aaacctgcc gggtagtggc tcgcgcccgt agtctggaga 11640  
agcatcgcca gggttgagtc gcggcagaac ccggttcaag gacggccgcg gcgagcggga 11700  
cttggtcacc ccgccgattt aaagaccac agccagccga cttctccagt tacgggagcg 11760  
agcccccttt tttctttttg ccagatgcat cccgtcctgc gccaaatgcg tcccaccccc 11820  
ccggcgacca ccgcgaccgc ggccgtagca ggcgcggcg ctagccagcc acagccacag 11880  
acagagatgg acttgggaaga gggcgaaggg ctggcgagac tgggggccc gtccccggag 11940  
cgacatcccc gcgtgcagct gcagaaggac gtgcgcccgg cgtacgtgcc tgcgcagaac 12000  
ctgttcaggg accgcagcgg ggaggagccc gaggagatgc gcgactgccg gtttcgggcg 12060  
ggcagggagc tgcgcgaggg cctggaccgc cagcgcgtgc tgcgcgacga ggatttcgag 12120  
ccgaacgagc agacggggat cagccccgcg cgcgcgcacg tggcggcggc caacctggtg 12180  
acagcctacg agcagacggg gaagcaggaa cgcaactttc aaaagagttt caacaaccac 12240  
gtgcgcaccc tgatcgcgcg cgaggaggtg gccctgggccc tgatgcacct gtgggacctg 12300  
gcggaggcca ttgtgcagaa cccggacagc aagcctctga cggcacaact gttcctggtg 12360  
gtgcagcaca gcagggacaa cgaggcgttc agggaggcgc tgctaaacat cgccgagccc 12420  
gagggccgct ggctgctgga gctgatcaac atcttgcaaa gcatcgtagt gcaggagcgc 12480  
agcctgagct tggccgagaa ggtggcggcg atcaactact cgggtgctaag cctgggcaag 12540  
ttttacgcgc gcaagattta caagacccg tacgtgccc tagacaagga ggtgaaaata 12600  
gacagctttt acatgcgcat ggcgctcaag gtgctgacgc tgagcgacga cctgggcgtg 12660  
taccgcaacg accgcatcca caaggccgtg agcacgagcc ggcggcgcga gctgagcgac 12720  
cgcgagctga tgctaagcct gcgcggggcg ctggtaggtg gcgcgcggcg cggcgaggag 12780  
tcctacttcg acatgggggc ggacctgcat tggcagccga gccggcgcgc cttggaggcc 12840  
gcctacggtc cagaggactt ggatgaggat gaggaagagg agggaggatgc acccgttgcg 12900  
gggtactgac gcctccgtga tgtgttttta gatgtcccag cagcaagccc cggaccccgc 12960  
cataagggcg gcgctgcaaa gccagccgtc cggcttagca tcggacgact gggaggccgc 13020  
gatgcaacgc atcatggccc tgacgaccgc caaccccag tcctttagac aacagccgca 13080  
ggccaacaga ctttogacca ttctggaggc ggtggtcccc tctcggacca accccacgca 13140  
cgagaaggtg ctggcgatcg tgaacgcgct ggcgggagaa aaggctattc gtcccgacga 13200  
ggctgggctg gtatacaacg ccctgctgga gcgcgtgggc cgctacaaca gcacgaacgt 13260  
gcagtccaac ctggaccggc tggtagcggg cgtgcgcgag gccgtggcgc agcgcgagcg 13320  
gttcaagaac gagggcctgg gctcgtcgtt ggcgctgaac gccttcctgg cgacgcagcc 13380

ES 2 663 688 T3

ggCGAACgtg cCGCGCGggc agGACgatta tacCAacttt atCAGcGcgC tGCGGctgat 13440  
 ggtGaccgag gttCCCCaga gCGaggtgta cCagtcGggc cCGgactact ttttccagac 13500  
 tagcagacag ggcctgcaga cGgtgaacct gagccaggct ttcaagaacc tGCGCGggct 13560  
 gtggggcgTg caggCGcccG tgggcgaccg gtcGacggTg agcagcttGc tGacGcccaa 13620  
 ctCGCGgctg ctGctGctGc tGatCGcgcc cttcaccgac agCGgcagcg tGaaccGcaa 13680  
 ctCGtacctg ggtcacctGc tGacGctgta cCGcgaggcc atagGccagg cAcaggtgga 13740  
 cGagcagacc ttccaggaga tCactagtgt aagccGcgcg ctgggtcaga acGacaccga 13800  
 cagtctgagg gccaccctga acttcttGct gaccaataga cagcagaaga tcccggcgca 13860  
 gtatGcgctg tcggccgagg aggagcgcat cctgagatat gtGcagcaga gcgtagggct 13920  
 gtttctgatg caggaggggg cCacccccag cGccGcgctg gacatgaccg cGcgcaacat 13980  
 ggaacctagc atgtacGccg cCaaccggcc gtttatcaat aagctgatgg actacctgca 14040  
 cGcgCGggcg tccatgaact cGgactactt tacCAatgcc attttgaacc cGcactggct 14100  
 cccGccGccg gggttctaca cGggcgagta cGacatGcct gaccccaacg acgggttttt 14160  
 gtgggacgac gtGgacagcg cGgtgttctc accgacctg caaaagCGcc aggaggcggt 14220  
 gCGcAcGccc gCGagCGagg gCGCGgtggg tcggagcccc tttcctagct tagggagttt 14280  
 gcatagcttg cCGggctcGg tGaacagCGg cagggtgagc cGgCCGcgct tGctgggCGa 14340  
 ggacgagTAc ctAAacgact cGctGctGca gCCGccGcgG gtCaagaacg ccatggccaa 14400  
 taacgggata gagagtctgg tGgacaaact gaaccGctgg aagacctacg ctCaggacca 14460  
 tagggagcct gCGcccGcgC cGcggcgaca gCGccacgac cGgcagCGgg gcctggTgtg 14520  
 ggacgacgag gactCGgccg acgataGcag cgtgttgGac ttgggcggga gCGgtggggt 14580  
 caaccCGttc gCGcatctGc agcccaaaact ggggcgacgG atgttttgaa tGcaaaataa 14640  
 aactcACcaa ggccatagcg tGcgttctct tccttgtag agatgaggcg tGcggTggtg 14700  
 tcttctctc ctctccctc gTAcgagagc gtgatggcgC aggcgaccct ggaggttccg 14760  
 tttgtGcctc cGcggtatat ggctcctacg gagggcagaa acagcattcg ttactcagag 14820  
 ctggctccGc tGtAcgAcac cactCGcgTg tacttggtGg aCaacaagtc gGcgGacatc 14880  
 gcttccctga actacaaaa cGaccacagc aactttctga cCacgTggt gCaAaCaac 14940  
 gatttCacc cGccgagGc tagcAcgCag acgataaatt ttgacgagcg gtcGcggtGg 15000  
 gGcggtgatc tGaagaccat tctGcAcacc aacatGccca atgtGaacga gTAcatgttt 15060  
 accagcaagt ttaaggCGcg ggtgatggTg gctagGaaac acccAcaggg ggtagaagca 15120  
 acagatttaa gCaaggatat cttagagTAc cagtggtttG agtttaccct gcccGagggc 15180  
 aacttttccg agaccatgac catagacctg atGaacaacg ccatcttGga aaactacttG 15240  
 caagtggggc gGcaaaatGg cgtGctggag agcGatatcg gagtCaagtt tGacagcagG 15300

ES 2 663 688 T3

aatttcaagc tgggctggga ccccgtagacc aagctggtga tgccaggggt ctacacctat 15360  
gaggccttcc acccggacgt ggtgctgctg cctggctgcg gggaggactt caccgagagc 15420  
cgcctaagca accttctggg cattcgcaag aagcaacctt tccaagaggg cttcagaatc 15480  
atgtatgagg atctcgaagg gggcaacatt cccgcacttc tgaatgtgac caagtacctg 15540  
gaaagcaaga agaagctaga ggagaatgcc gctaaggcta atggctcctgc aagaggagac 15600  
agtagtgtct caagagaggt ggaaaaggca gctgaaaaag agcttgtcat tgagcccatc 15660  
aagcaagatg atagcaagag aagttacaac ctcatgagg gtacccatga caccctgtac 15720  
cgaagctggt acctgtccta tacctacggg gaccccgaga aggggggtgca gtcgtggacg 15780  
ctgctacca ccccgacgg tcaactgccc gcggagcaag tctactggtc gctgccggac 15840  
ctcatgcaag acccgtcac ctccgctct acccagcaag tcagcaacta ccccgtagtc 15900  
ggcgccgagc tcatgccttt ccgcccgaag agcttttaca acgacctcgc cgtctactcc 15960  
cagctcatcc gcagctacac ctccctcacc cagctcttca accgcttccc cgacaaccag 16020  
atcctctgcc gcccgcccgc gccaccatc accaccgtca gtgaaaacgt gcctgctctc 16080  
acagatcacg ggacgctacc gctgcgcagc agtatccgcy gagtccagcy agtgaccgtc 16140  
actgacgcc gtgcgcgac ctgtccctac gtctacaagg ccctgggcat agtcgcgccg 16200  
cgcgtgcttt ccagtcgcac ctctaaaaa atgtctattc tcatctcgcc cagcaataac 16260  
accggctggg gtcttactag gccagcacc atgtacggag gagccaagaa acgctcccag 16320  
cagcaccocg tccgctccg cggccacttt cgcgctccct ggggcgcata caagcgcggg 16380  
cggacttcca ccgcccgcgc cgtgcgcacc accgtcgacg acgtcatcga ctcggtggtc 16440  
gccgatgccc gcaactatac ccccgcccc tccaccgtgg acgcggtcat tgacagcgtg 16500  
gtggccgacg cgcgcgacta tgccagacgc aagagccggc ggcgacggat cgcagggcgc 16560  
caccggagca cgcggccat gcgcccgcgc cgggctctgc tgcccgcgc cagacgcacg 16620  
ggcccgcggg ccatgatgcy agcccgcgc cgcgctgcca ctgcaccac ccccgaggc 16680  
aggactcgca gacgagcggc cgtgcccgc gcccgggcca tctctagcat gaccagacct 16740  
aggcgcggaa acgtgtactg ggtgcgcgac tccgtcacgg gcgtgcgcgt gcccgtagc 16800  
actcgtctc ctcgtccctg atctaagtct tgtgtcctcc cccgcaagcy acgatgtcaa 16860  
agcgcaaaat caaggaggag atgctccagc tcgtgcccc ggagatttac ggacccccgg 16920  
accagaaacc ccgcaaaatc aagcgggtta aaaaaagga tgaggtggac gagggggag 16980  
tagagtttgt gcgcgagttc gctcccgcgc ggcgcgtaa ttggaagggg cgcaggggtc 17040  
agcgtgtgtt gcggcccggc acggcgggtg tgttcacgcc cggcgagcgg tcctcggtca 17100  
ggagcaagcy tagctatgac gaggtgtacg gcgacgacga catcctggac caggcggcgg 17160

ES 2 663 688 T3

agcgggcccg cgagttcgcc tacgggaagc ggtcgcgcga agaggagctg atctcgctgc 17220  
 cgctggacga aagcaacccc acgccgagcc tgaagcccgt gaccctgcag caggtgctgc 17280  
 cccaggcggg gctgctgccg agccgcgggg ttaagcgcga gggcgagagc atgtaccgga 17340  
 ccatgcagat catggtgccc aagcgcgggc gcgtggagga cgtgctggac accgtgaaaa 17400  
 tggatgtgga gcccgaggtc aaggtgcgcc ccatcaagca ggtggcgcgg ggcctgggcg 17460  
 tgcaaaccgt ggacattcag atccccaccg acatggatgt cgacaaaaaa ccctcgacca 17520  
 gcatcgaggt gcaaaccgac ccctggctcc cagcctccac cgctaccgcc gccacggcca 17580  
 ccgagcctcc caggaggcga agatggggcc ctgccaaccc gctgatgcc aactacgtgt 17640  
 tgcaccttc catcatcccg acgccgggct accgcggcac ccggtactac gccagccgca 17700  
 ggcgcccagc cagtaaaccg cgccgcccga ccgccaccgg ccgccgtctg gcccccgccc 17760  
 gcgtgcgcgg cgtgaccacg cgccggggcc gctcgtcgt tctgccacc gtgcgctacc 17820  
 accccagcat cctttaatcc gtgtgctgtg atactgttgc agagagatgg ctctcacttg 17880  
 ccgcctgcgc atccccgtcc cgaattaccg aggaagatcc cgccgcagga gaggcattggc 17940  
 aggcagtggc ctgaaccgcc gccggcggcg ggccatgcgc aggcgcctga gtggcggcctt 18000  
 tctgcccggc ctcatcccca taatgcgcgc ggccatcggc acgatcccgg gcatagcttc 18060  
 cgttgcgctg caggcgtcgc agcgcggtt atgtgcgaat aaagcctctt tagactctga 18120  
 cacacctggg cctgtatatt tttagaatgg aagacatcaa ttttgcgtcc ctggctccgc 18180  
 ggcacggcac gcggccgttc atgggacact ggaacgagat cggcaccagc cagctgaacg 18240  
 ggggcgccct caattggagc agtgtctgga gggggcttaa aaatttcggc tcgacgctcc 18300  
 ggacctatgg gaacaaggcc tggaatagta gcactgggca gttgttaagg gaaaagctca 18360  
 aagaccagaa cttccagcaa aaggtggtgg acgggctggc ctcgggcatt aacggggtgg 18420  
 tggacatcgc gaaccaggc cgtgcagcgc gagataaaca accgcctgga cccgcggccg 18480  
 cccacggtgg tggagatgga agatgcaact cctccgccgc ccaagggcga gaagcgaccg 18540  
 cggcccagc cgaggagac gatcctgcag gtggacgagc cgccctcgta cgaggaggcc 18600  
 gtaaaggccg gcatgccacc cacgcgcac atcgcgccac tggccacggg tgtaatgaaa 18660  
 cccgccaccc ttgacctgcc tccaccaccc acgcccgtc caccgaaggc agctccggta 18720  
 gtgcagcccc ctccggtggc gaccgcccgt cgccgcgtcc ccgcccggc ccaggcccaa 18780  
 aactggcaaa gcacgctgca cagtattgtg ggcctgggag tgaaaagtct gaagcgccgc 18840  
 cgatgctatt gaaagagag aaggaagaca ctaaagggag agcttaactt gtatgtgcct 18900  
 taccgccaga gaacgcgcga agatggccac cccctcgatg atgccgcagt gggcgtaacat 18960  
 gcacatgcc gggcaggacg cctcggagta cctgagcccc ggtctggtgc agtttgcccg 19020  
 cgccaccgac acgtacttca gcctgggcaa caagtttagg aaccccacgg tggcccacac 19080

ES 2 663 688 T3

ccacgatgtg accacggacc ggtcccagcg tctgacgctg cgcttcgtgc ccgtggatcg 19140  
 cgaggacacc acgtactcgt acaaggcgcg cttcactctg gccgtggcg acaaccgggt 19200  
 gctagacatg gccagcactt actttgacat ccgcggcgtt ctggaccgcg gcccagctt 19260  
 caaacctac tcgggcacgg cttacaacag cctggcccc aagggcgccc ccaattccag 19320  
 tcagtgggat gctcaagaaa aaaatggaca aggaggaaat gacatggtta ccaaaactca 19380  
 cacatttggc gtggctgcta tgggaggaac aaatattaca aaccagggtt tgттаattgg 19440  
 aactgaagaa acagccgata atcctccaaa ggaaatcttt gcagacaaat tattccagcc 19500  
 agaacctcaa gtaggagagg aaaactggca agacagcaat gcattctatg gaggcagggc 19560  
 tcttaagaag gaaactaaaa tgaaacctat ctatggatct tatgctagac caacaaacac 19620  
 aagtggcgga caggctaagc ttaaaactgg tgacaatatc gatcctacca aggatttcga 19680  
 catagatctt gctttcttcg atactcctgg cggaaatcct ccagcaggtg gtagtggaac 19740  
 ggaagaatac aaagcagata ttgttatgta cactgaaaat gtcaaccttg aaacacctga 19800  
 cactcatgtg gtgtacaaac cagccaaaga ggatgaaagt tctcaggcca acttggttca 19860  
 gcagtccatg cccaacagac ccaactacat tggcttcaga gacaattttg tggggctcat 19920  
 gtattacaac agcactggca acatgggagt gctggctggt caggcctctc agttgaatgc 19980  
 tgtggtggac ttgcaagaca gaaacacaga gctgtcttac cagctcttgc tagattctct 20040  
 gggtgacaga accagatact ttagcatgtg gaactctgcg gtggacagct atgatccaga 20100  
 tgtcagaatc attgaaaatc acggtgtgga agatgagctt ccaaactatt gctttccatt 20160  
 ggatggctct ggtaccaatg ctgcctacca aggtgtaaag gttcaagatg gtgaagacgg 20220  
 ggataaagaa actgaatggg aaaaagatac caaagtcgca gatcgtaacc aactgtgcaa 20280  
 gggtaacatc ttcgccatgg agatcaacct ccaggccaac ctgtggaaga gttttctgta 20340  
 ctggaacgtg gccctgtacc tgcccgactc ctacaagtac acgcccggcca acatcacgct 20400  
 gcccgccaac accaacacct acgagtacat gaacggccgc gtggtagccc cctcgctggt 20460  
 ggacgcatac gtcaacatcg gtgcgcgctg gtcgctggac cccatggaca acgtcaaccc 20520  
 cttcaaccac caccgcaacg cgggcctgcg ctaccgctcc atgcttctcg gcaacggccg 20580  
 ctacgtgccc ttccacatcc aagtgcccc aaagttcttt gccattaaga acctgctcct 20640  
 gctcccggc tctacacct acgagtggaa cttccgcaag gatgtcaaca tgatcctgca 20700  
 gagttccctc ggaaacgacc tgccgctcga cggcgcctcc gtgcgcttcg acagcgtcaa 20760  
 cctctacgct accttcttcc ccatggcgca caacaccgcc tccaccctgg aagccatgct 20820  
 gcgcaacgac accaacgacc agtcctttaa cgactacctc tcggccgcca acatgctcta 20880  
 cccataccg gccaaaggcca ccaacgtgcc catctccatc ccctcgcgca actgggctgc 20940

ES 2 663 688 T3

cttccgcggc tggagtttca cccggctcaa gaccaaggaa actccttccc ttggctcggg 21000  
 tttcgacccc tactttgtct actcgggctc catcccctac ctcgacggga ccttctacct 21060  
 caaccacacc ttcaaaaagg tgtccattat gttcgactcc tcggtcagct ggcccggcaa 21120  
 cgaccggctg ctcacgccga atgagttoga gatcaagcgc agcgtcgacg gggagggcta 21180  
 caacgtggcc caatgcaaca taaccaagga ctggttcctc gtccagatgc tctcccacta 21240  
 caacatcggc taccagggct tccacgtgcc cgagggctac aaggaccgca tgtactcctt 21300  
 tttccgcaac ttccagccca tgagcaggca ggtgggtgat gagatcaact acaaggacta 21360  
 caaggccgtc accctgccct tccagcacia caactctggc ttcaccggct acctcgcacc 21420  
 caccatgctg caggggcagc cttaccccgc caacttcctt taccgctca tcggtccac 21480  
 cgcagtcccc tccgtcacc agaaaaagtt cctctcgcac agggcatgt ggcgcacccc 21540  
 cttctccagc aacttcatgt ccatgggtgc cctcaccgac ctgggtcaga acatgctcta 21600  
 tgccaactcg gccacgcgc tcgacatgac cttcgagggtg gaccccatgg atgagcccac 21660  
 cctcctctat cttctcttcg aagttttoga cgtgggtcaga gtgcaccagc cgcaccgcgg 21720  
 cgtcatcgag gccgtctacc tgcgcacacc cttctccgcc ggcaacgcca ccacctaaagc 21780  
 atgagcgggt ccagcgaacg agaactcgcg gccatcgtgc gcgacctggg ctgcgggccc 21840  
 tactttttgg gcaccacga caagcgcttc cggggcttcc tagccggcga caagctggcc 21900  
 tgcgccatcg tcaacacgac cgcccgcgag accggaggcg tgcactggct cgccttcggc 21960  
 tggaaccgac gctcgcgcac ctgctacatg ttcgaccctt ttgggttctc ggaccgcccg 22020  
 ctcaagcaga ttacagctt cgagtacgag gccatgctgc gccgaagcgc cctggcctcc 22080  
 tcgcccagac gctgtctcag cctcgaacag tccaccaga ccgtgcaggg gcccgactcc 22140  
 gccgcctgag gacttttttg ttgcatgttc ttgcatgctg tcgtgcactg gcccgaccga 22200  
 cccatggacg gaaacccac catgaacttg ctgacggggg tgcccaacgg catgctacaa 22260  
 tcgcccagag tgctgcccac cctccggcgc aaccaggagg agctctaccg cttcctcgcg 22320  
 cgccactccc cttacttccg atcccaccgc gccgccatcg aacacgccac cgcttttgac 22380  
 aaaatgaaac aactgcgtgt atctcaataa acagcacttt ttattttaca tgcactggag 22440  
 tatatgcaag ttatttaaaa gtcgaagggg ttctcgcgct cgtcgttgtg cgcgcgctg 22500  
 gggagggcca cgttgcggtg ctggtacttg gaaagccact tgaactcggg gatcaccagt 22560  
 ttgggactg gggctcggg gaaggtctcg ctccacatgc gccggctcat ctgcaggcg 22620  
 cccagcatgt cagggccgga gatcttgaat tcacagttgg ggccggtgct ctgcgcgcgc 22680  
 gagttgcggt acacggggtt gcagcactgg aacacatca gactggggtg cttcacactg 22740  
 gcaagcacgc tcttgcgct aatctgatcc ttgtccaggc cctcggcgtt gctcaggccg 22800  
 aacggggtca tcttgcacag ctggcggccc aggaagggca cgctctgagg cttgtgggta 22860



ES 2 663 688 T3

cactcgcagt gcacgggcat cagcatcatc cccgcgccgc gctgcatatt cgggtagagg 22920  
 gccttgacga aggcgcgat ctgcttgaaa gcttgctggg ccttggcccc ctcgctgaag 22980  
 aacagaccgc agctcttccc gctgaactgg ttattcccgc acccggcatc atgcacgcag 23040  
 cagcgcgcgt catggctggg cagttgcacc acgctccgtc cccagcgggt ctgggtcacc 23100  
 ttagccttgc tgggctgctc cttcagcgcg cgctgtccgt tctcgctggg cacatccatc 23160  
 toccaccagt ggtccttgtg aatcatcacc gttccatgca gacacttgag ctgaccttcc 23220  
 acctcgggtc agccgtgatc ccacaggacg cagccgggtc actcccaatt cttgtgcgcg 23280  
 atcccgtgt ggctgaaaat gtaaccttgc aacaggcgac ccataatggg gctaaatgat 23340  
 ttctgggtgg tgaatgtcag ttgcatcccg cgggcctcct cgttcatcca ggtctggcac 23400  
 atcttctgga agatctcggg ctgctccggc atgagcttgt aagcatcgcg caagccgctg 23460  
 togacgcggg agcgttccat cagcacgttc atgggatcca tggccttctc ccatgacgag 23520  
 accagaggca gactcagggg gttgcgcacg ttcaggacac caggggtcgc gggctcgacg 23580  
 atgcgttttc cgtccttgcc ttccttcaac agaaccggag gctggctgaa tcccactccc 23640  
 acgatcaagg cgtcttctg gggcatctct tcgtcggggg ctaccttggg cacatgcttg 23700  
 gtctttctgg cttgcttctt ttttggaggg ctgtccacgg ggaccacgtc ctctcggaa 23760  
 gaccocggagc ccaccocgctg atactttcgg cgcttgggtg gcagaggagg tggcggcggc 23820  
 gaggggctcc tctcctgctc cggcggatag cgcgcgacc cgtggccccg gggcggagtg 23880  
 gcctctcgct ccatgaaccg gcgcacgtcc tgactgccgc cggccattgt ttcctagggg 23940  
 aagatggagg agcagccgcg taagcaggag caggaggagg acttaaccac ccacgagcaa 24000  
 cccaaaatcg agcaggacct gggcttcgaa gagccggctc gtctaaaacc cccacaggat 24060  
 gaacaggagc acgagcaaga cgcaggccag gaggagaccg acgctgggct cgagcatggc 24120  
 tacctgggag gagaggagga tgtgctgcta aaacacctgc agcgcagtc cctcatcctc 24180  
 cgggacgccc tggccgaccg gagcgaaacc cccctcagcg tcgaggagct gtgtcgggcc 24240  
 tacgagctca acctcttctc gccgcgcgtg cccccaaac gccagcccaa cggcacctgc 24300  
 gagoccaaacc cgcgtctcaa cttctatccc gtctttgcgg tccccgaggc ccttgccacc 24360  
 tatcacatct ttttcaagaa ccaaaagatc cccatctcct gtcgcgcaa tcgcactcgc 24420  
 gccgacgcgc tctcgtctct ggggcccggc gcgcgcatac ctgatatcgc ttccctggaa 24480  
 gaggtgcccga agatcttcga agggctcggg cgggacgaga cgcgcgcggc aaacgctctg 24540  
 aaagaaacag cagaggaaga gggttacact agcgcctgg tagagttgga aggcgacaac 24600  
 gccaggctgg ccgtgcttaa gcgcagcgtc gagctcacc atttcgccta ccccgccgtc 24660  
 aacctcccgc ccaaggatcat gcgtcgcac atggatcagc tcatcatgcc ccacatcgag 24720

ES 2 663 688 T3

gcccttgatg aaagtcagga acagcgcccc gagaacgccc agccccgtggt cagcgacgag 24780  
 atgctcgcgc gctggctcgg gacccgcgac ccccaggccc tggagcagcg gcgcaagctc 24840  
 atgctggccg tggtcctggt cacccttgag ctcgaatgca tgcgccgctt ttttaccgac 24900  
 cccgagaccc tgcgcaaggt cgaggagacc ctgcactaca ctttcagaca cggtttcgtc 24960  
 aggcaggcct gcaagatctc caacgtggag ctgaccaacc tggctcctg cctggggatc 25020  
 ctacacgaga accgcttggg acagaccgtg ctccactcta ccctgaaggg cgagggcggg 25080  
 cgggactaca tccgcgactg cgtctttctc tttctctgcc acacatggca agcggccatg 25140  
 ggcgtgtggc agcagtgtct cgaggacgag aacctgaagg agctggacaa gcttcttgct 25200  
 agaaacctta aaaagctgtg gacgggcttc gacgagcgca ccgtcgcctc ggacctggcc 25260  
 gagatcgtct tccccgagcg cctgaggcag acgctgaaag gagggtgcc cgacttcatg 25320  
 agccagagca tgttgcaaaa ctaccgcaact ttcattctcg agcgatctgg gatgctgccc 25380  
 gccacctgca acgccttccc ctccgacttt gtcccgtga gctaccgca gtgtccccg 25440  
 ccgctgtgga gccactgcta cctcttgcag ctggccaact acattgcca ccaactcgat 25500  
 gtgatcgagg acgtgagcgg cgaggggctg ctcgagtgcc actgtcgtg caacctatgc 25560  
 tccccgcacc gctccctggt ctgcaacccc cagctactga gcgagacca ggtcatcgg 25620  
 acctttgagc tgcaaggtcc gcaggagtcc accgctccgc tgaaactcac gccggggtg 25680  
 tggacttccg cgtacctgcg caaatgtgta cccgaggact actacgcca tgagataaag 25740  
 ttcttcgagg accaatcgcg tccgcagcac gcggatctca cggcctgcgt catcaccag 25800  
 ggcgcgatcc tcgccaatt gcacgccatc caaaaatccc gccaaagatt tcttctgaaa 25860  
 aagggtagag gggcttacct ggacccccag acgggagagg tgctcaacc gggctctccc 25920  
 cagcatgccg aggaagaagc aggagccgct agtggaggag atggaagaag aatgggacag 25980  
 ccaggcagag gaggacgaat gggaggagga gacagaggag gaagacttgg aagaggtgga 26040  
 agaggagcag gcaacagagc agcccgtcgc cgcaccatcc gcgccggcag cccctccggt 26100  
 cacggataca acctccgag ctccggccaa gcctcctcgt agatgggatc gagtgaaggg 26160  
 tgacggtaag cacgagcgac agggctaccg atcatggagg gccacaaaag ccgcatcat 26220  
 cgcctgcttg caagactgcg gggggaacat cgctttcgcc cgcctacc tgctcttcca 26280  
 ccgccccgtg aacatcccc gcaacgtggt gcattactac cgtcacctc acagctaaga 26340  
 aaaagcaagt caaaggagt cccggaggag gaggcctgag gatcgcggcg aacgagccct 26400  
 tgaccaccag ggagctgagg aaccggatct tccccactct ttatgccatt tttcagcaaa 26460  
 gtcgaggtca gcagcaagag ctcaaagtaa aaaaccggtc tctgcgctcg ctacccgca 26520  
 gttgcttgta ccacaaaaac gaagatcagc tgcagcgcac tctcgaagac gccgaggctc 26580  
 tgttccacaa gtactgcgcg ctgactctta aagactaagg cgcgccacc cggaaaaaag 26640

ES 2 663 688 T3

gcggggaatta cctcatcgcc accatgagca aggagattcc caccoccttac atgtggagct 26700  
atcagcccca gatgggocctg gccgogggcg cctcccagga ctactccacc cgcatagaact 26760  
ggcttagtgc cggccocctcg atgatctcac gggccaacgg ggtccgtaac catcgaaacc 26820  
agatattggt gcagcaggcg gcgggtcacct ccacgcccag ggcaaagctc aaccgcgta 26880  
attggcctc caccctggtg tatcaggaaa tccccgggccc gactaccgta ctacttccgc 26940  
gtgacgcact ggccgaagtc cgcatagacta actcagggtgt ccagctggcc ggcggcgctt 27000  
cccgggtgcc gtcocgcca caatcgggta taaaaacctt ggtgatccga ggcagaggca 27060  
cacagctcaa cgacgagttg gtgagctctt acaatcgtct gcgaccggac ggagtgttcc 27120  
aactagccgg agccgggaga tcgtccttca ctcccacca ggcctacctg acctgcaga 27180  
gcagctcttc ggagcctcgc tcgggaggca tcggaacca ccagttcgtg gaggagtttg 27240  
tgccctcggc ctacttcaac cccttctcgg gctcggcagg cctctaccgc gacgagttta 27300  
taccgaactt cgacgcagtg agagaagcgg tggacggcta cgactgaagc ttgttgatta 27360  
aaagcccaga aaccaatcag acccttctc atttcccat cccaatactc ataagaataa 27420  
atcattggaa ttaatcattc aataaagatc acttacttga aatctgaaag tatgtctctg 27480  
gtgtagttgc tcagcaacac ctcggtacct tctcccagc tctggtactc cagtccccgg 27540  
cgggcggcga acttctcca caccttgaaa gggatgtcaa agaggctccg ggtggaagat 27600  
gacttcaacc ccgtctacc ctatggctac gcgoggaatc agaatatccc ctctctcact 27660  
ccccctttg tctctccga tggattcaaa aacttcccc ctggggtact gtcactcaaa 27720  
ctggctgatc caatcacat taccaatggg gatgtatccc tcaaggtggg aggtggtctc 27780  
actttgcaag atggaagcct aactgtaaac cctaaggctc cactgcaagt taatactgat 27840  
aaaaaacttg agcttgcata tgataatcca tttgaaagta gtgctaataa acttagttta 27900  
aaagtaggac atggattaaa agtattagat gaaaaaagtg ctgccccggtt aaaagattta 27960  
attggcaaac ttgtggtttt aacaggaaaa ggaataggca ctgaaaattt agaaaataca 28020  
gatggtagca gcagaggaat tggatataat gtaagagcaa gagaagggtt gacatttgac 28080  
aatgatggat acttggtagc atggaacca aagtatgaca cgcgcacact ttggacaaca 28140  
ccagacacat ctccaaactg cacaattgct caagataagg actctaaact cactttggta 28200  
cttacaagt gtggaagtca aatattagct aatgtgtctt tgattgtggt cgcaggaaag 28260  
taccacatca taaataataa gacaaatcca aaaataaaaa gttttactat taaactgcta 28320  
tttaataaga acggagtgtc tttagacaac tcaaatcttg gaaaagctta ttggaacttt 28380  
agaagtggaa attccaatgt ttcgacagct tatgaaaaag caattggttt tatgcctaata 28440  
ttggtagcgt atccaaaacc cagtaattct aaaaaatatg caagagacat agtttatgga 28500

ES 2 663 688 T3

actatatatc ttggtggaac acctgatcag ccagcagtc ttaaaactac ctttaaccaa 28560  
gaaactggat gtgaatactc tatcacatct aacttttagt gtccaaaac ctatgaaaat 28620  
gttgaatttg aaaccacctc ttttaccttc tcctatattg cccaagaatg aaagaccaat 28680  
aaacgtgttt ttcatttgaa attttcatgt atctttattg atttttacac cagcacgagt 28740  
agacagtctc ccaccaccag cccattttac agtgtacacg gttctctcag cacgggtagc 28800  
cttaaatagg gaaatattct cattagtgcg ggaattggac ttggggctca taatccacac 28860  
agtttcctgg cgagccaaac gggggctcgg gattgaaata aagccgtcct ctgaaaagtc 28920  
atccaagcgg gcctcacagt ccaaggtcac agtctgggtg aacgagaaga acgcacagat 28980  
tcatactcgg aaaacaggat gggctctgtc ctctccatca gcgccctcag cagtctctgc 29040  
cgccggggct cgggtcggct gctgcaaatg ggatcgggat cacaagtctc tctgactatg 29100  
atcccaacag ccttcagcat cagtctcctg gtgcgacggg cacagcaccg catcctgatc 29160  
tctgccatgt tctcacagta agtgcagcac ataatcacca tgttattcag cagcccataa 29220  
ttcagggcgc tccagccaaa gctcatgttg ggaatgatgg aaccacagt accatcgtac 29280  
cagatgcgac agtatatcag atgcctgcc ctcatgaaca cactgcccat gtacatgatc 29340  
tctttgggca tgtttctgtt tacaatctgg cggtagcagg ggaagcgtg gttgaacatg 29400  
cacccgtaaa tgactctcct gaaccacacg gccagcaggg tgccctccgc ccgacactgc 29460  
agggagccag gggatgaaca gtggcaatgc aggatccagc gctcgtacc gctcaccatt 29520  
tgagctctta ccaagtccag ggtagcgggg cacaggcaca ctgacataca tctttttaa 29580  
atctttattt cctctgtggt gaggatcata tcccagggga ctggaaactc ttggagcagg 29640  
gtaaagccag cagcacatgg taatccacgg acagaactta cattatgata atctgcatga 29700  
tcacaatcgg gcaacaggg atgttgttca gtcagtgaag ccctggtttc ctcatcagat 29760  
cgtggtaaac gggccctgcg atatggatga tggcggagcg agctggattg aatctcggtt 29820  
tgcattgtag tggattctct tgcgtacctt gtcgtacttc tgccagcaga aatgggacct 29880  
tgaacagcat ataccctcc tacggcctc ctttcgctgc tgccgctcag tcatccaact 29940  
aaagtacatc cattctcgaa gattctggag aagttcctct gcatctgata aaataaaaaa 30000  
cccgtccatg cgaattcccc tcatcacatc agccaggact ctgtaggcca tccccatcca 30060  
gttaatgctg ccttgtctat cattcagagg gggcgggtggc aggactggaa gaaccatttt 30120  
tattccaaac ggtctcgaag gacgataaag tgcaagtcac gcaggtgaca gcgttcccct 30180  
ccgctgtgct ggtggaaca gacagccagg tcaaaacca ctctatcttc aaggtgctcg 30240  
accgtggctt cgagcagtgg ctctacgcgc acatccagca taagaatcac attaaaggct 30300  
ggccctccat cgatttcac aatcatcagg ttacattcct gcaccatccc caggtaattc 30360  
tcatttttcc agccttggat tatctctaca aattgttgg gtaagtccac tccgcacatg 30420

ES 2 663 688 T3

tggaaaagct cccacagtgc cccctccact ttcataatca ggcagacctt cataatagaa 30480  
 acagatcctg ctgctccacc acctgcagcg tgttcaaaac aacaagattc aataaggttc 30540  
 tgcctccgc cctgagctcg cgcctcaatg tcagctgcaa aaagtcactt aagtcctggg 30600  
 ccactacagc tgacaattca gagccagggc taagcgtggg actggcaagc gtaagggaaa 30660  
 actttaatgc tccaaagcta gcacccaaaa actgcatgct ggaataagct ctctttgtgt 30720  
 ctccggtgat gccttccaaa atgtgagtga taaagcgtgg tagtttttct ttaatcattt 30780  
 gcgtaataga aaagtcctct aaataagtca ctaggacccc agggaccaca atgtggtagc 30840  
 ttacaccgcg tcgctgaagc atggttagta gagatgagag tctgaaaaac agaaagcatg 30900  
 cactaaacta aggtggctat tttcactgaa ggaaaaatca ctctctccag cagcagggta 30960  
 cccactgggt ggcccttgcg gacatacaaa aatcgggtccg tgtgattaaa aagcagcaca 31020  
 gtaagttcct gtcttcttcc ggcaaaaatc acatcagact gggttagtat gtccctggca 31080  
 tggtagtcat tcaaggccat aaatctgccc tgatatccag taggaaccag cacactcact 31140  
 tttaggtgaa gcaataccac cccatgcgga ggaatgtgga aagattcagg gcaaaaaaat 31200  
 tatatctatt gctagcccct tcctggacgg gagcaatccc tccaggacta tctataaaag 31260  
 catacagaga ttcagccata gcttagcccg cttaccagta gacagaaagc acagcagtac 31320  
 aagcgccaac agcagcaact gactaccac tgaccagct ccctatttaa aggcacctta 31380  
 cactgacgta atgaccaaag gtctaaaaac cccgccaaaa aaaacacaca cgccctgggt 31440  
 gtttttcaca aaaacacttc cgcgttctca cttcctcgta tcgattttgt gactcaactt 31500  
 ccgggttccc acgttaacgc acttctgccc ttacatgtaa cttggccgta tggcgccatc 31560  
 ttgcccacgt ccaaaatggc tttcatgacc ggccacgcct ccgcgccggc cgttagccgt 31620  
 gcgctgtgac gttatttgca tcaccgcttc tcgtccaatc agcgttggct ccgccccaaa 31680  
 accgttaaaa ttcaaaagct catttgcata ttaacttttg tttactttgt ggggtatatt 31740  
 attagatagt taattaagga tgcattgta aactcgacag cgacacactt gcatcggatg 31800  
 cagcccgggt aacgtgcccg cacggcctgg gtaaccaggt attttgtcca cataaccgtg 31860  
 cgcaaaatgt tgtggataag caggacacag cagcaatcca cagcaggcat acaaccgcac 31920  
 accgaggtta ctccgttcta caggttacga cgacatgtca atacttgccc ttgacaggca 31980  
 ttgatggaat cgtagtctca cgtgatagt ctgatcgaca atacaagtgg gaccgtggtc 32040  
 ccagaccgat aatcagaccg acaacacgag tgggatcgtg gtcccagact aataatcaga 32100  
 ccgacgatac gagtgggacc gtgggtcccag actaataatc agaccgacga tacgagtggg 32160  
 accgtggttc cagactaata atcagaccga cgatacgagt gggaccgtgg tcccagacta 32220  
 ataatacagc cgacgatacg agtgggacca tgggtcccaga ctaataatca gaccgacgat 32280

ES 2 663 688 T3

acgagtggga ccgtggtccc agtctgatta tcagaccgac gatacgagtg ggaccgtggt 32340  
 cccagactaa taatcagacc gacgatacga gtgggaccgt ggtcccagac taataatcag 32400  
 accgacgata cgagtgggac cgtggtccca gtctgattat cagaccgacg atacaagtgg 32460  
 aacagtgggc ccagagagaa tattcaggcc agttatgctt tctggcctgt aacaaaggac 32520  
 attaagtaaa gacagataaa cgtagactaa aacgtggctg catcaggggtg ctggcttttc 32580  
 aagttcctta agaatggcct caattttctc tatacactca gttggaacac gagacctgtc 32640  
 caggttaagc accattttat cgcccttata caatactgtc gctccaggag caaactgatg 32700  
 tcgtgagctt aaactagttc ttgatgcaga tgacgtttta agcacagaag ttaaaagagt 32760  
 gataacttct tcagcttcaa atatcacccc agcttttttc tgctcatgaa ggtagatgc 32820  
 ctgctgctta agtaattcct ctttatctgt aaaggctttt tgaagtgcac cacctgaccg 32880  
 ggcagatagt tcaccggggt gagaaaaaag agcaacaact gatttaggca atttggcgg 32940  
 gttgatacag cgggtaataa tcttacgtga aatattttcc gcatcagcca gcgcagaaat 33000  
 atttccagca aattcattct gcaatcggct tgcataacgc tgaccacgtt cataagcact 33060  
 tgttgggcca taatcgttac ccaatctgga taatgcagcc atctgctcat catccagctc 33120  
 gccaacccaga acacgataat cactttcggg aagtgcagca gctttacgac ggcgactccc 33180  
 atcggcaatt tctatgacac cagatactct tcgaccgaac gccggtgtct gttgaccagt 33240  
 cagtagaaaa gaagggatga gatcatccag tgcgtcctca gtaagcagct cctggtcacg 33300  
 ttcattacct gaccataccc gagaggtctt ctcaacacta tcaccccgga gcacttcaag 33360  
 agtaaaacttc acatcccagc cacatacagg caaagtaatg gcattaccgc gagccattac 33420  
 tcctacgcgc gcaattaacg aatccaccat cggggcagct ggtgtcgata acgaagtatc 33480  
 ttcaaccggg tgagtattga gcgtatgttt tggaataaca ggcgcacgct tcattatcta 33540  
 atctcccagc gtggtttaat cagacgatcg aaaatttcat tgacagacag ttcccaaata 33600  
 gaaagagcat ttctccaggc accagttgaa gagcgttgat caatggcctg ttcaaaaaca 33660  
 gttctcatcc ggatctgacc tttaccaact tcatccgttt cacgtacaac attttttaga 33720  
 accatgcttc cccaggcatc ccgaatttgc tcctccatcc acggggactg agagccatta 33780  
 ctattgctgt atttggtaag caaaatacgt acatcaggct cgaacccttt aagatcaacg 33840  
 ttcttgagca gatcacgaag catatcgaaa aactgcagtg cggaggtgta gtcaaacaac 33900  
 tcagcaggcg tgggaacaat cagcacatca gcagcacata cgacattaat cgtgccgata 33960  
 cccaggttag gcgcgctgtc aataactatg acatcatagt catgagcaac agtttcaatg 34020  
 gccagtcgga gcatcagggt tggatcgggt ggcagtttac cttcatcaa tttgccatt 34080  
 aactcagttt caatacgggt cagagccaga caggaaggaa taatgtcaag ccccgccag 34140  
 caagtgggct ttattgcata agtgacatcg tccttttccc caagatagaa aggcaggaga 34200

ES 2 663 688 T3

gtgtcttctg catgaatatg aagatctggt acccatccgt gatacattga ggctgttccc 34260  
 tgggggtcgt taccttccac gagcaaaaaca cgtagcccct tcagagccag atcctgagca 34320  
 agatgaacag aaactgaggt tttgtaaacy ccacctttat gggcagcaac cccgatcacc 34380  
 ggtggaaata cgtcttcagc acgtcgcaat cgcgtaccaa acacatcacg catatgatta 34440  
 atttgttcaa ttgtataacc aacacgttgc tcaaccgctc ctgcaatttc catatccggg 34500  
 tgcggtagtc gccctgcttt ctcgcatct ctgatagcct gagaagaaac cccaactaaa 34560  
 tccgctgctt caoctattct ccagcgccgg gttattttcc tcgcttccgg gctgtcatca 34620  
 ttaaactgtg caatggcgat agccttcgctc atttcatgac cagcgtttat gcaactggta 34680  
 agtgtttcca tgagtttcat tctgaacatc ctttaatcat tgctttgctt tttttatta 34740  
 aatcttgcaa tttactgcaa agcaacaaca aaatcgcaaa gtcatacaaaa aaccgcaaag 34800  
 ttgtttaaaa taagagcaac actacaaaag gagataagaa gagcacatac ctcagtcact 34860  
 tattatcact agcgctcgcc gcagccgtgt aaccgagcat agcgagcgaa ctggcgagga 34920  
 agcaaagaag aactgttctg tcagatagct cttacgctca gcgcaagaag aaatatccac 34980  
 cgtgggaaaa actccaggta gaggtacaca cgcggatagc caattcagag taataaactg 35040  
 tgataatcaa cctcatcaa tgatgacgaa ctaacccccg atatcaggtc acatgacgaa 35100  
 gggaaagaga aggaaatcaa ctgtgacaaa ctgccctcaa atttggcttc cttaaaaatt 35160  
 acagttcaaa aagtatgaga aaatccatgc aggtgaagg aaacagcaaa actgtgacaa 35220  
 attacctca gtaggtcaga acaaatgtga cgaaccaccc tcaaatctgt gacagataac 35280  
 cctcagacta tctgtcgtc atggaagtga tatcgcgaa ggaaaatacg atatgagtcg 35340  
 tctggcggcc tttcttttcc tcaatgtatg agaggcgcct tggagttctg ctgttgatct 35400  
 cattaacaca gacctgcagg aagcggcggc ggaagtcagg catacgctgg taactttgag 35460  
 gcagctggtg acgctctatg atccagtoga ttttcagaga gacgatgcct gagccatccg 35520  
 gcttacgata ctgacacagg gattcgtata aacgcctggc atacggattg gtgatttctt 35580  
 ttgtttcact aagccgaaac tgcgtaaacc ggttctgtaa cccgataaag aagggaatga 35640  
 gatatgggtt gatatgtaca ctgtaaagcc ctctggatgg actgtgcgca cgtttgataa 35700  
 accaaggaaa agattcatag cctttttcat cgcggcatc ctcttcaggg cgataaaaaa 35760  
 ccaacttctt ccccgcaaa ctottcaatg cctgocgtat atccttactg gcttccgcag 35820  
 aggtcaatcc gaatatttca gcatatttag caacatggat ctgcagata ccgatcatgtt 35880  
 cctgtagggt gccatcagat tttctgatct ggtcaacgaa cagatacagc atacgttttt 35940  
 gatcccggga gagactatat gccgcctcag tgaggtcgtt tgactggacg attcgcgggc 36000  
 tatttttaag tttcttgtga ttgataaccg ctgtttccgc catgacagat ccatgtgaag 36060

ES 2 663 688 T3

tgtgacaagt ttttagattg tcacactaaa taaaaaagag tcaataagca gggataactt 36120  
 tgtgaaaaaa cagcttcttc tgagggcaat ttgtcacagg gttaagggca atttgtcaca 36180  
 gacaggactg tcatttgagg gtgatttgtc aactgaaag ggcaatttgt cacaacacct 36240  
 tctctagaac cagcatggat aaaggcctac aaggcgctct aaaaaagaag atctaaaaac 36300  
 tataaaaaaa ataattataa aaatatcccc gtggataagt ggataacccc aagggagatt 36360  
 ttttcaggca tcgtgtgtaa gcagaatata taagtgtctg tccctggtgc ttctcgctc 36420  
 actcgagggc ttcgccgtcg ctcgactgcg gcgagcctac tggctgtaaa aggacagacc 36480  
 acatcatggt tctgtgttca ttaggttggt ctgtccattg ctgacataat ccgctccact 36540  
 tcaacgtaac accgcacgaa gatttctatt gttcctgaag gcatattcaa atcgttttcg 36600  
 ttaccgcttg caggcatcat gacagaacac tacttcctat aaacgctaca caggctcctg 36660  
 agattaataa tgcggatctc tacgataatg ggagattttc ccgactgttt cgttcgcttc 36720  
 tcagtggata acagccagct tctctgttta acagacaaaa acagcatatc cactcagttc 36780  
 cacatttcca tataaaggcc aaggcattta ttctcaggat aattgtttca gcatcgcaac 36840  
 cgcatcagac tccggcatcg caaactgcac ccggtgccgg gcagccacat ccagcgcaaa 36900  
 aaccttcgtg tagacttccg ttgaactgat ggacttatgt cccatcaggc tttgcagaac 36960  
 tttcagcggg ataccggcat acagcatgtg catcgcatag gaatggcggg acgtatgtgg 37020  
 tgtgaccgga acagagaacg tcacaccgtc agcagcagcg gcggcaaccg cctccccaat 37080  
 ccaggtcctg accgttctgt ccgtcacttc ccagatccgc gctttctctg tcttctctgt 37140  
 gcgacgggta cgccgctcca tgagcttata gcgaataaat acctgtgacg gaagatcact 37200  
 tcgcagaata aataaatcct ggtgtccctg ttgataccgg gaagccctgg gccaaacttt 37260  
 ggcgaaaaatg agacgttgat cggcacgtaa gaggttccaa ctttcacat aatgaaataa 37320  
 gatcactacc gggcgtatth tttgagttat cgagattttc aggagctaag gaagctaaaa 37380  
 tggagaaaaa aatcactgga tataaccaccg ttgatataat ccaatggcat cgtaaagaac 37440  
 attttgaggc atttcagtca gttgctcaat gtacctataa ccagaccggt cagctggata 37500  
 ttacggcctt tttaaagacc gtaaagaaaa ataagcacia gttttatccg gcctttatct 37560  
 acattcttgc ccgcctgatg aatgctcatc cgggaattccg tatggcaatg aaagacgggtg 37620  
 agctggtgat atgggatagt gttcaccctt gttacaccgt tttccatgag caaactgaaa 37680  
 cgttttcatc gctctggagt gaataccacg acgatttccg gcagtttcta cacatatatt 37740  
 cgcaagatgt ggcgtgttac ggtgaaaacc tggcctatth ccctaaaggg tttattgaga 37800  
 atatgttttt cgtctcagcc aatccctggg tgagtttcac cagttttgat ttaaactggtg 37860  
 ccaatatgga caacttcttc gccccgtht tcaccatggg caaatattat acgcaaggcg 37920  
 acaaggtgct gatgccgctg gcgattcagg ttcacatgac cgtctgtgat ggcttccatg 37980



ES 2 663 688 T3

tcggcagaat gcttaatgaa ttacaacagt actgcgatga gtggcagggc ggggcgtaat 38040  
 ttttttaag cagttattgg tgcccttaaa cgcctgggtg ctacgcctga ataagtgata 38100  
 ataagcggat gaatggcaga aattcgatga taagctgtca aacatgagaa tgggtcgag 38159

<210> 4  
 <211> 37318  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5

<220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pRAB19aGFP\_5pIX"

10

<400> 4  
 gaagttccta ttccgaagtt cctattctct agaaagtata ggaacttcaa ttcccatgtc 60  
 agccgttaag tgttcctgtg tcaactcaaaa ttgctttgag aggctctaag ggcttctcag 120  
 tgcgttacat ccctggcctg ttgtccacaa ccgttaaacc ttaaaagctt taaaagcctt 180  
 atatattcct ttttttctta taaaacttaa aaccttagag gctatttaag ttgctgattt 240  
 atattaattt tattgttcaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg 300  
 ttagccatga gagcttagta cgtagccat gagggtttag ttcgttaaac atgagagcctt 360  
 agtacgttaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg tactatcaac 420  
 aggttgaact gctgatcttc agatcctcta cgccggacgc atcgtggccg gatccgattt 480  
 attcaacaaa gccacgttgt gtctcaaaat ctctgatggt acattgcaca agataaaaat 540  
 atatcatcat gaacaataaa actgtctgct tacataaaca gtaatacaag ggggtgttatg 600  
 agccatattc aacgggaaac gtcttgctcg aggccgcat taaattccaa catggatgct 660  
 gatattatag ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat 720  
 cgattgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt 780  
 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt 840  
 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc 900  
 cccgggaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aatattggtt 960  
 gatgcgctgg cagtgttcct gcgccggtg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt 1020  
 aacagcgatc gcgtatttctg tctcgcctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt 1080  
 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa 1140  
 atgcataagc ttttgccatt ctaccggat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt 1200  
 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttg acgagtcgga 1260  
 atcgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcgggtga gttttctcct 1320  
 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg 1380

ES 2 663 688 T3

cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taatcagaat tggtaattg gttgtaacac 1440  
tggcttaatt aactatctaa taatataccc cacaaagtaa acaaaagtta atatgcaaat 1500  
gagcttttga attttaacgg ttttggggcg gagccaacgc tgattggacg agaagcggtg 1560  
atgcaaataa cgtcacgacg cacggctaac ggccggcgcg gaggcgtggc ctaggccgga 1620  
agcaagtcgc ggggctaatt acgtataaaa aagcggactt tagacccgga aacggccgat 1680  
tttcccggcg ccacgcccgg atatgaggta attctggggcg gatgcaagtg aaattaggtc 1740  
atthttggcgc caaaactgaa tgaggaagtg aaaagtgaaa aatacctgtc ccgcccaggg 1800  
cggaatattt accgagggcc gagagacttt gaccgattac gtggggtttc gattgcbggtg 1860  
tttttttcgc gagaaggtaa actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa 1920  
gtacgcccc tattgacgtc aatgacggta aatggcccgc ctggcattat gcccagtaca 1980  
tgaccttatg ggactttcct acttggcagt acatctacgt attagtcatc gctattacca 2040  
tggatgatgcg gttttggcag tacatcaatg ggcgtggata gcggtttgac tcacggggat 2100  
ttccaagtct ccacccatt gacgtcaatg ggagtttgtt ttggcaccaa aatcaacggg 2160  
actttccaaa atgtcgtaac aactccgcc cattgacgca aatggcggt aggcgtgtac 2220  
ggtgggaggt ctatataagc agagctgggt tagtgaaccg tcagatccgc tagcgtacc 2280  
ggactcagat ctcgagctca agcttcgaat tctgcagtcg acggtaccgc gggcccggga 2340  
tccaccggtc gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgccat 2400  
cctggtcgag ctggacggcg acgtaaaccg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga 2460  
gggcgatgcc acctacggca agctgacct gaagtctatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2520  
cgtgccctgg cccaccctcg tgaccacct gacctacggc gtgcagtgtc tcagccgcta 2580  
ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgccgaag gctacgtcca 2640  
ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt 2700  
cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg 2760  
caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc 2820  
cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg 2880  
cagcgtgcag ctgcccacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgct 2940  
gctgcccgac aaccactacc tgagcaccga gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa 3000  
gcgcgatcac atggtcctgc tggagtctgt gaccgcccgc gggatcactc toggcatgga 3060  
cgagctgtac aagtaaagcg gcccgactc tagatcataa tcagccatac cacatttgta 3120  
gaggttttac ttgctttaa aaacctcca cacctcccc tgaacctgaa acataaatg 3180  
aatgcaattg ttgttgtaa cttgtttatt gcagcttata atggttaca ataaagcaat 3240  
agcatcacia atttcacaaa taaagcattt ttttactgc attctagttg tggtttctcc 3300

ES 2 663 688 T3

aaactcatca atgtatctta aatcgaattc aagcatatgc tgaaatgtgt gggcgtggct 3360  
 taaggggtggg aaagaatata taaggtgggg gtcttatgta gttttgtatc tgttttgcag 3420  
 cagccgccgc cgcctccgga cgcgtgaagt tcctattctc tagaaagtat aggaacttcg 3480  
 cgtaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt aaatTTTTgt taaatcagct 3540  
 cattttttta ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttg aagagcagac cagaccacct 3600  
 ggtgatggcc tgtaccggga ccgagttcag ctccagtggg gaggacacag attagaggta 3660  
 ggtttgagta gtgggcgtgg ctaatgtgag tataaaggcg ggtgtcttac gagggtcttt 3720  
 ttgcttttct gcagacatca tgaacgggac cggcggggcc ttcgaagggg ggcttttttag 3780  
 cccttatttg acaaccgcc tgccgggatg ggccggagtt cgtcagaatg tgatgggatc 3840  
 tacggtggat gggcgtccag tgcttccagc aaattcctcg accatgacct acgcgaccgt 3900  
 ggggagctcg tcgcttgaca gcaccgccgc agccgcggca gccgcagccg ccatgacagc 3960  
 gacgagactg gcctcgagct atatgcccag cagcggtagc agcccctctg tgcccagttc 4020  
 catcatcgcc gaggagaaac tgctggccct gctggccgag ctggaagccc tgagccgcca 4080  
 gctggccgcc ctgaccagc aggtgtccga tctccgcgag caacagcagc agcaaaataa 4140  
 atgaattcaa taaacacaga ttctgattca aacagcaaag catctttatt atttatTTTT 4200  
 tcgcgcgcgg taggccctgg tccacctctc ccgatcattg agagtgcggt ggattttttc 4260  
 caggaccocg tagaggtggg attggatggt gaggtacatg ggcagtagcc cgtcccgggg 4320  
 gtggaggtag caccactgca tggcctcgtg ctctggggtc gtgtttaga taatccagtc 4380  
 atagcagggg cgtcggcgt ggtgctggat gatgtccttg aggaggagac tgatggccac 4440  
 ggggagcccc ttggtgtagg tgttgcaaaa gcggttaagc tgggagggat gcatgcgggg 4500  
 ggagatgatg tgcagtttg cctggatctt gaggttggcg atgttgccac ccagatcccg 4560  
 ccgggggttc atattgtgca ggaccaccag aacggtgtag cccgtgcaact tggggaactt 4620  
 atcatgcaac ttggaaggga atgcgtgga gaatttggag acgcccttgt gcccgcccag 4680  
 gttttccatg cactcatcca tgatgatggc aatgggcccg tgggctgagg ctttgcaaaa 4740  
 aacgtttctg gggtcagaga catcataatt atgctcctgg gtgagatcat cataagacat 4800  
 tttaatgaat ttggggcgaa gggtgccaga ttgggggacg atcgttccct cgggccccgg 4860  
 ggcaagttc ccctgcgaga tctgcatctc ccaggctttc atctcggagg gggggatcat 4920  
 gtccacctgc ggggcgatga aaaaaacggt ttccggggcg ggggtgatga gctgagagga 4980  
 gagcaggttt cttaacagct gggacttgcc gcaccgggtc gggccgtaga tgaccccgat 5040  
 gacgggttgc aggtggtagt tcaaggagat gcagctgccg tcgtcccgga ggaggggggc 5100  
 cacctcgttg agcatgtctc tcacttggag gttttcccgg acgagctcgc cgaggaggcg 5160

ES 2 663 688 T3

gtccccgcc agcgagagca gctcttgac ggaagcaaag ttttccaggg gcttgagccc 5220  
gtcggccatg ggcattcttg caagggctctg cgagaggagc tccaggcggg cccatagctc 5280  
ggtgacgtgc tctacggcat ctcgatccag cagacttccct cgtttcgggg gttgggacga 5340  
ctgcgactgt agggcacgag acgatgggag tccagcgcgg ccagcgtcat gtccttccag 5400  
ggctctcaggg tccgagttag ggtggtctcc gtcacgggta aggggtgggc cccgggctgg 5460  
gcgcttgcaa ggggtgcgctt gagactcatc ctgctgggta tgaaacgggc acggctcttcg 5520  
ccctgcgcgt cggcgagata gcagttgacc atgagcttgt agttaagggc ctccggcggcg 5580  
tggcccttgg cacggagctt gcctttggaa gagcgcgccg aggcgggaca gaggagggat 5640  
tgcagggcgt agagcttggg tgcgagaaag acggactcgg gagcgaaggc gtccgctccg 5700  
cagtggggcg agacggctct gcactcgacg agccagggta gctcgggctg ctccggggtca 5760  
aaaaccagtt tcccccgctt ctttttgatg cgcttcttac ctccgctctc catgagctctg 5820  
tgtccgcgtt cggtgacaaa caggctgtct gtgtccccgt agacggactt gattggcctg 5880  
tcctgcaggg gcgtcccgcg gtcctcctcg tagagaaact cggaccactc tgagacaaaag 5940  
gcgcgcgctc acgccaagac aaaggaggcc acgtgcgagg ggtagcggtc gttgtccacc 6000  
aggggggtcca cttttccac cgtgtgcaga cacatgtccc cctcctccgc atccaagaag 6060  
gtgattggct ttagtgtaga ggccacgtga cggggggctc ccgacggggg ggtataaaag 6120  
ggggcgggtc tgtgctcgtc ctactctct tccgcgtcgc tgtccacgag cgcacgctgt 6180  
tggggtaggt attcctctc gagagcgggc atgacctcg cactcagggt gtcagtttct 6240  
agaaacgagg aggattgat gttggcctgc cctgccgcaa tgcttttag gagactttca 6300  
tccatctggc cagaaaagac tattttttta ttgtcaagct tgggtggcaa ggagccatag 6360  
agggcgttgg agagaagctt ggcgatggat ctcatggtct gatttttgc acggctcggcg 6420  
cgctccttgg ccgcatggt gagctggaca tactcgcgcg cgacacactt ccattctggg 6480  
aagacgggtg tgcgctcgtc gggcacgac ctgacgcgcc agccgcgatt atgcaggggtg 6540  
accaggcca cgctggggc cacctcgccg cgcaggggct cgttggcca gcagaggcgt 6600  
ccgcccttgc gcgagcagaa cgggggcagc acatcaagca gatgctcgtc aggggggtcc 6660  
gcatcgatgg tgaagatgcc cggacagagt tccttgtcaa aataatcgat ttttgaggat 6720  
gcatcatcca aggccatctg ccaactcggg gggccagcg ctccgctcgt ggggttgagg 6780  
ggcgaccacc agggcatggg atgcgtgagg gcgaggcgt acatgccgca gatgctcgtg 6840  
acatagatgg gctccgagag gatgccgat taggtgggat aacagcggcc cccgcggatg 6900  
ctggcgcgca catagcata caactcgtgc gagggggcca agaaagcggg gccgagattg 6960  
gtgcgctggg gctgctcggc gcggaagacg atctggcgaa agatggcatg cgagttggag 7020  
gagatgggtg gccggtgaa gatgttaaag tgggcgtggg gcaagcggac cgagtcgcgg 7080

ES 2 663 688 T3

atgaagtgcg cgtaggagtc ttgcagcttg gcaacgagct cggcgggtgac aaggacgtcc 7140  
 atggcgcagt agtccagcgt ttcacggatg atgtcataac ccgcctcttc tttcttctcc 7200  
 cacagcgcgc ggttgagggc gtactcctcg tcatccttcc agtactcccg gagcgggaat 7260  
 cctcgatcgt ccgcacggta agagcccagc atgtagaaat ggttcacggc cttgtaggga 7320  
 cagcagccct tctccacggg gagggcgtaa gcttgagcgg ccttgccggag cgaggtgtgc 7380  
 gtcagggcga aggtatccct aaccatgact ttcaagaact ggtacttgaa atccgagtcg 7440  
 tcgcagccgc cgtgctccca gagctcgaaa tcggtgcgct tcttcgagag ggggttaggc 7500  
 agagcgaag tgacgtcatt gaagagaatc ttgcctgcc cgggcatgaa attgcgggtg 7560  
 atgcggaaag ggcccggaac ggaggctcgg ttggtgatga cctgggcggc gaggacgatc 7620  
 tcgtcgaagc cgttgatggt gtgcccgacg atgtagagtt ccatgaatcg cgggcggcct 7680  
 ttgatgtgcg gcagcttttt gagttcctcg taggtgaggt cctcggggca ttgcaggccg 7740  
 tgctgctcga gcgcccactc ctggagatgt gggttggctt gcatgaatga agcccagagc 7800  
 tcgcgggcca tgagggctctg gagctcgtcg cgaaagaggc ggaactgctg gcccacggcc 7860  
 atcttttctg gggtgacgca gtagaaggtg agggggctcc gctcccagcg atcccagcgt 7920  
 aagcgcacgg cgagatcgcg agcagggcg accagctcgg ggtccccgga gaatttcatg 7980  
 accagcatga aggggacgag ctgcttgccg aaggacccca tccaggtgta ggtttctaca 8040  
 tcgtaggtga caaagagccg ctccgtgcga ggatgagagc cgattgggaa gaactggatt 8100  
 tcctgccacc agttggtcga gtggctggtg atgtgatgaa agtagaaatc ccgcccgcga 8160  
 accgagcact cgtgctgatg cttgtaaaag cgtccgcagt actcgcagcg ctgcacgggc 8220  
 tgtacctcat ccacgagata cacagcgcgt cccttgagga ggaacttcag gagtggcggc 8280  
 cctggctggt ggttttcatg ttcgcctcgc tgggactcac cctggggctc ctcgaggacg 8340  
 gagaggctga cgagcccgcg cgggagccag gtccagattt cggcgcggcg ggggcggaga 8400  
 gcgaaaacga gggcgcgcag ttgggagctg tccatggtgt cgcggagatc caggtccggg 8460  
 ggcagggttc tgaggttgac ctcgtagagg cgggtgaggg cgtgcttgag atgcagatgg 8520  
 tacttgatct ccacgggtga gttggtggtc gtgtccacgc attgcatgag cccgtagctg 8580  
 cgcggggcca cgaccgtgcc gcggtgcgct tttagaagcg gtgtcgcgga cgcgctcccg 8640  
 gcggcagcgg cggttccggc cccgcgggca gtggcggtag aggcacgtcg gcgtggcgtc 8700  
 cgggcaggtc ccggtgctgc gccctgagag cgctggcgtg cgcgacgacg cggcggttga 8760  
 catcctggat ctgccgcctt tgcgtagaaga ccacgggccc cgtgactttg aacctgaaag 8820  
 acagttcaac agaatcaatc tcggcgtcat tgacggcggc ctgacgcagg atctcttgca 8880  
 cgtcgcocga gttgtcctgg taggcgatct cggacatgaa ctgctcgatt tcctcctcct 8940

ES 2 663 688 T3

ggagatcgcc gcggcccgcg cgctctacgg tggcggcaag gtcattcgag atgcgaccca 9000  
 tgagctgcga gaagggcccc aggccgctct cgttccagac gcggctgtaa accacgtccc 9060  
 cgtcggcgtc gcgcgcgcgc atgaccacct gcgcgagggt gagctccacg tgccgcgtaa 9120  
 agacggcgta gttgcgcagg cgctggaaga ggtagttgag ggtggtggcg atgtgctcgg 9180  
 tgacgaagaa gtacataatc cagcggcgca ggggcatttc gctgatgtcg ccaatggcct 9240  
 ccagcctttc catggcctcg tagaaatcca cggcgaagtt gaaaaactgg gcgttgctggg 9300  
 ccgagaccgt gagctcgtct tccaggagcc tgatgagttc ggcgatggtg gcgcgcacct 9360  
 cgcgctcgaa atcccagggg gcctcctcct ctctcctctc ttccatgacg acctcttctt 9420  
 ctatttcttc ctctgggggc ggtggtggtg gcggggcccc acgacgacgg cgacgcaccg 9480  
 ggagacggtc gacgaagcgc tcgatcatct ccccgcggcg gcgacgcatg gtttcggtga 9540  
 cggcgcgacc ccgttcgcga ggacgcagcg tgaagacgcc gccggtcatc tcccggtaat 9600  
 ggggtgggtc cccgttgggc agcgataggg cgctgacaat gcatcttacc aattgcggtg 9660  
 tagggcacgt gagcgcgtcg agatcgaccg gatcggagaa tctttcgagg aaagcgtcta 9720  
 gccaatcgca gtcgcaaggt aagctcaaac acgtagcagc cctgtggacg ctgttagaat 9780  
 tgccggtgct gatgatgtaa ttgaagtagg cgtttttgag gcggcggatg gtggcgagga 9840  
 ggaccaggtc cttgggtccc gcttgctgga tcgggagccg ctcggccatg ccccaggcct 9900  
 ggccctgaca ccggctcagg ttcttgtagt agtcatgcat gaggctctcg atgtcatcac 9960  
 tggcggaggc ggagtcttcc atgcgggtga ccccgcgcc cctgaacggc tgcacgagcg 10020  
 ccaggctcggc gacgacgcgc tcggcgagga tggcctggtg cacgcgggtg aggggtgtcct 10080  
 ggaagtcgtc catgtcgacg aagcgggtgt agggcccctgt gttgatggtg taagtgcagt 10140  
 tggccataag cgaccagttg acggtctgca ggccgggttg cacgacctcg gagtacctga 10200  
 gccgcgagaa ggcgcgcgag tcgaagacat agtcggtgca ggtgcgcacg aggtactggt 10260  
 atccgactag aaagtgcggc ggcggctggc ggtagagcgg ccagcgtctg gtggccggcg 10320  
 cgcgccggggc caggtcctca agcatgagtc ggtggtagcc gtagaggtag cgggacatcc 10380  
 aggtgatgcc ggcggcgggtg gtggaggcgc gcgggaactc gcggacgcgg ttccagatgt 10440  
 tgccgagggg caggaaatag tccatggtcg gcacggtctg gccggtgaga cgcgcgcagt 10500  
 cattgatgct ctagaggcaa aaacgaaagc ggttgagcgg gctcttctc cgtagcctgg 10560  
 cggaacgcaa acgggttagg ccgcgtgtgt accccggttc gagtcccctc gaatcaggct 10620  
 ggagccgcga ctaacgtggt attggcactc ccgtctcgac ccaagcccga tagccgccag 10680  
 gatacggcgg agagcccttt ttgtcggccg aggggagtcg ctagacttga aagcggccga 10740  
 aaaccctgcc gggtagtggc tcgcgcccgt agtctggaga agcatcgcca gggttgagtc 10800  
 gcggcagaac ccggttcaag gacggccgcg gcgagcggga cttggtcacc ccgccgattt 10860

ES 2 663 688 T3

aaagaccac agccagccga cttctccagt tacgggagcg agcccccttt tttctttttg 10920  
ccagatgcat cccgtcctgc gccaaatgog tcccaccccc cggcgacca ccgcgaccgc 10980  
ggccgtagca ggcgcggcg ctagccagcc acagccacag acagagatgg acttggaaga 11040  
ggggaaggg ctggcgagac tgggggogcc gtccccggag cgacatcccc gcgtgcagct 11100  
gcagaaggac gtgcgcccgg cgtacgtgcc tgcgcagAAC ctgttcaggg accgcagcgg 11160  
ggaggagccc gaggagatgc gcgactgccg gtttcggggcg ggcagggagc tgcgcgaggg 11220  
cctggaccgc cagcgcgtgc tgcgcgacga ggatttcgag ccgaacgagc agacggggat 11280  
cagccccgcg cgcgcgcacg tggcggcggc caacctggtg acagcctacg agcagacggt 11340  
gaagcaggaa cgcaactttc aaaagagttt caacaaccac gtgcgcaccc tgatcgcgcg 11400  
cgaggaggtg gccctgggoc tgatgcacct gtgggacctg gcggaggcca ttgtgcagaa 11460  
cccggacagc aagcctctga cggcacaact gttcctggtg gtgcagcaca gcagggacia 11520  
cgaggcgttc agggagggcg tgcataaacat cgcgcgagccc gagggccgct ggctgctgga 11580  
gctgatcaac atcttgcaaa gcatcgtagt gcaggagcgc agcctgagct tggccgagaa 11640  
ggtggcggcg atcaactact cgggtgctaag cctgggcaag ttttacgcgc gcaagattta 11700  
caagacgccg tacgtgcccA tagacaagga ggtgaaaata gacagctttt acatgcgcat 11760  
ggcgcctcaag gtgctgacgc tgagcgacga cctgggogtg taccgcaacg accgcatcca 11820  
caaggccgtg agcacgagcc ggcggcgcga gctgagcgc acgcgagctga tgctaagcct 11880  
gcgccggggcg ctggtaggtg gcgccgccgg cggcgaggag tcctacttcg acatgggggc 11940  
ggacctgcat tggcagccga gccggcgcgc cttggaggcc gcctacggtc cagaggactt 12000  
ggatgaggat gaggaagagg aggaggatgc acccgttgcg gggactgac gcctccgtga 12060  
tgtgttttta gatgtcccag cagcaagccc cggaccccgc cataagggcg gcgctgcaaa 12120  
gccagccgtc cggctagca tcggacgact gggaggccgc gatgcaacgc atcatggccc 12180  
tgacgacccg caacccccgag tcctttagac aacagccgca ggccaacaga ctttcgacca 12240  
ttctggaggc ggtggtcccc tctcggacca accccacgca cgagaaggtg ctggcgatcg 12300  
tgaacgcgct ggcggagaac aaggctattc gtcccgcga ggctgggctg gtatacaacg 12360  
ccctgctgga gcgcgtgggc cgctacaaca gcacgaacgt gcagtccaac ctggaccggc 12420  
tggtgacgga cgtgcgcgag gccgtggcgc agcgcgagcg gttcaagaac gagggcctgg 12480  
gctcgtggt ggcgctgaac gccttcctgg cgacgcagcc ggcgaacgtg ccgcgcgggc 12540  
aggacgatta taccaacttt atcagcgcgc tgcggctgat ggtgaccgag gttccccaga 12600  
gcgaggtgta ccagtggggc ccggactact ttttcagac tagcagacag ggcctgcaga 12660  
cgggtgaacct gagccaggct ttcaagaacc tgcgcgggct gtggggcgtg caggcgcgcc 12720

ES 2 663 688 T3

tgggcgaccg	gtcgacggtg	agcagcttgc	tgacgcccaa	ctcgcggctg	ctgctgctgc	12780
tgatcgcgcc	cttcaccgac	agcggcagcg	tgaaccgcaa	ctcgtacctg	ggtcacctgc	12840
tgacgctgta	ccgcgaggcc	ataggccagg	cacaggtgga	cgagcagacc	ttccaggaga	12900
tcactagtgt	aagccgcgcg	ctgggtcaga	acgacaccga	cagtctgagg	gccaccctga	12960
acttcttgct	gaccaataga	cagcagaaga	tcccggcgca	gtatgcgctg	toggccgagg	13020
aggagcgcac	cctgagatat	gtgcagcaga	gcgtagggct	gtttctgatg	caggaggggg	13080
ccacccccag	cgccgcgctg	gacatgaccg	cgcgcaacat	ggaacctagc	atgtacgccg	13140
ccaaccggcc	gtttatcaat	aagctgatgg	actacctgca	ccgcgcggcg	tccatgaact	13200
cggactactt	taccaatgcc	atdddgaacc	cgactggct	cccgccccg	gggttctaca	13260
cgggcgagta	cgacatgcct	gacccaacg	acgggttttt	gtgggacgac	gtggacagcg	13320
cgggtgtctc	accgacctg	caaaagcgcc	aggaggcggg	gcgcacgccc	gcgagcgagg	13380
gcgcggtggg	tccgagcccc	tttcctagct	tagggagttt	gcatagcttg	ccgggctcgg	13440
tgaacagcgg	cagggtgagc	cggccgcgct	tgctgggcga	ggacgagtac	ctaaacgact	13500
cgctgctgca	gccgccgcgg	gtcaagaacg	ccatggccaa	taacgggata	gagagtctgg	13560
tggacaaact	gaaccgctgg	aagacctacg	ctcaggacca	tagggagcct	gcgcccgcgc	13620
cgccggcgaca	gcgccacgac	cggcagcggg	gcctggtgtg	ggacgacgag	gactcggccg	13680
acgatagcag	cgtgttggac	ttgggcggga	gcggtggggg	caacccttc	gcgcatctgc	13740
agcccaaact	ggggcgacgg	atgttttgaa	tgcaaaataa	aactcaccaa	ggccatagcg	13800
tgcgttctct	tccttgtag	agatgaggcg	tgccggtgtg	tcttcctctc	ctcctccctc	13860
gtacgagagc	gtgatggcgc	aggcgaccct	ggaggttccg	tttgtgcctc	cgcggtatat	13920
ggctcctacg	gagggcagaa	acagcattcg	ttactcagag	ctggctccgc	tgtacgacac	13980
cactcgcgtg	tacttgggtg	acaacaagtc	ggcggacatc	gcttccctga	actacaaaa	14040
cgaccacagc	aactttctga	ccacgggtgg	gcaaaacaac	gatttcaccc	ccgccgaggc	14100
tagcacgcag	acgataaatt	ttgacgagcg	gtcgcgggtg	ggcggtgatc	tgaagacat	14160
tctgcacacc	aacatgccca	atgtgaacga	gtacatgttt	accagcaagt	ttaaggcgcg	14220
ggtgatggtg	gctaggaaac	accacagggg	ggtagaagca	acagatttaa	gcaaggatat	14280
cttagagtac	cagtggtttg	agtttaccct	gcccgagggc	aacttttccg	agaccatgac	14340
catagacctg	atgaacaacg	ccatcttgga	aaactacttg	caagtggggc	ggcaaaatgg	14400
cgtgctggag	agcgatatcg	gagtcaagtt	tgacagcagg	aatttcaagc	tgggctggga	14460
ccccgtgacc	aagctggtga	tgccaggggt	ctacacctat	gaggccttcc	accgggacgt	14520
ggtgctgctg	cctggctgcg	gggtggactt	caccgagagc	cgctaagca	accttctggg	14580
cattcgcaag	aagcaacctt	tccaagaggg	cttcagaatc	atgtatgagg	atctcgaagg	14640



ES 2 663 688 T3

gggcaacatt cccgcacttc tgaatgtgac caagtacctg gaaagcaaga agaagctaga 14700  
 ggagaatgcc gctaaggcta atggtcctgc aagaggagac agtagtgtct caagagaggt 14760  
 ggaaaaggca gctgaaaaag agcttgtcat tgagcccatc aagcaagatg atagcaagag 14820  
 aagttacaac ct cattgagg gtacccatga caccctgtac cgaagctggt acctgtccta 14880  
 tacctacggg gaccccgaga agggggtgca gtcgtggacg ctgctcacca ccccgacgg 14940  
 tcaactgoggc gcggagcaag tctactggtc gctgccggac ctcatgcaag acccctcac 15000  
 cttccgctct acccagcaag tcagcaacta ccccggtggtc ggcgcccagc tcatgccttt 15060  
 ccgcgccaag agcttttaca acgacctcgc cgtctactcc cagctcatcc gcagctacac 15120  
 ctccctcacc cacgtcttca accgcttccc cgacaaccag atcctctgcc gcccgcccgc 15180  
 gccaccatc accaccgtca gtgaaaacgt gcctgctctc acagatcacg ggacgctacc 15240  
 gctgcgcagc agtatccgcg gagtccagcg agtgaccgtc actgacgccc gtcgccgcac 15300  
 ctgtccctac gtctacaagg ccctgggcat agtcgogccg cgcgtgcttt ccagtcgcac 15360  
 cttctaaaaa atgtctattc tcatctcgcc cagcaataac accggctggg gtcttactag 15420  
 gcccagcacc atgtacggag gagccaagaa acgctcccag cagcaccocg tccgctccg 15480  
 cggccacttt cgcgctccct ggggcgcata caagcgcggg cggacttcca ccgcccgcgc 15540  
 cgtgcgcacc accgtcgacg acgtcatcga ctcggtggtc gccgatgcgc gcaactatac 15600  
 ccccgcccc tccaccgtgg acgoggtcat tgacagcgtg gtggccgacg cgcgcgacta 15660  
 tgccagacgc aagagccggc ggcgacggat cgccaggcgc caccggagca cgcccgccat 15720  
 gcgcgcgcgc cgggctctgc tgcgcgcgc cagacgcacg ggccgcggg ccatgatgcg 15780  
 agccgcgcgc cgcgctgcca ctgcaccac ccccgcaggc aggactcgca gacgagcggc 15840  
 cgctgcgcgc gccgcggcca tctctagcat gaccagacc aggcgcgga acgtgtactg 15900  
 ggtgcgcgac tccgtcacgg gcgtgcgogt gcccgctgoc actcgtcctc ctcgctccctg 15960  
 atcta atgct tgtgtcctcc cccgcaagcg acgatgtcaa agcgcaaaat caaggaggag 16020  
 atgctccagg tcgtcgcccc ggagatttac ggacccccgg accagaaacc ccgcaaaatc 16080  
 aagcgggtta aaaaaaagga tgaggtggac gagggggcag tagagtttgt gcgcgagttc 16140  
 gctccgcggc ggcgcgtaaa ttggaagggg cgcaggggtc agcgtgtggt gcggcccggc 16200  
 acggcggtgg tgttcacgcc cggcgagcgg tccctoggtca ggagcaagcg tagctatgac 16260  
 gaggtgtacg gcgacgacga catcctggac caggcggcgg agcggggcgg cgagttcgcc 16320  
 tacgggaagc ggtcgcgcga agaggagctg atctcgctgc cgctggacga aagcaacccc 16380  
 acgocgagcc tgaagcccg taccctgcag caggtgctgc cccaggcggg gctgctgccg 16440  
 agccgcgggg ttaagcgcga gggcgagagc atgtaccga ccatgcagat catggtgcc 16500

ES 2 663 688 T3

aagcgccggc gcgtggagga cgtgctggac accgtgaaaa tggatgtgga gcccgaggtc 16560  
aaggtgcgcc ccatcaagca ggtggcgccg ggcctggcg tgcaaaccgt ggacattcag 16620  
atccccaccg acatggatgt cgacaaaaaa ccctcgacca gcatcgaggt gcaaaccgac 16680  
ccctggctcc cagcctccac cgctaccgcc gccacggcca ccgagcctcc caggaggcga 16740  
agatggggcc ctgccaaaccg gctgatgccc aactacgtgt tgcaccttc catcatcccg 16800  
acgccgggct accgcggcac ccggtactac gccagccgca ggcgccagc cagtaaaccg 16860  
cgccgccgca ccgccaccg ccgccgtctg gccccgccg gcgtgcgccg cgtgaccacg 16920  
cgccggggcc gctcgctcgt tctgccacc gtgcgctacc accccagcat cctttaatcc 16980  
gtgtgctgtg atactgttgc agagagatgg ctctcacttg ccgctgctc atccccgtcc 17040  
cgaattaccg aggaagatcc cgccgcagga gaggcatggc aggcagtggc ctgaaccgcc 17100  
gccggcggcg ggccatgcgc aggcgcctga gtggcggctt tctgcccgcg ctcatcccca 17160  
taatcgccgc ggccatcggc acgatccgg gcatagcttc cgttgcgctg caggcgtcgc 17220  
agcgcgctt atgtgcgaat aaagcctct tagactctga cacacctggt cctgtatatt 17280  
tttagaatgg aagacatcaa ttttgcgtcc ctggctccgc ggcacggcac gcggccgttc 17340  
atgggcacct ggaacgagat cggcaccagc cagctgaacg ggggcgcctt caattggagc 17400  
agtgtctgga gcgggcttaa aaatttcggc tcgacgctcc ggacctatgg gaacaaggcc 17460  
tggaatagta gcactgggca gttgttaagg gaaaagctca aagaccagaa cttccagcaa 17520  
aaggtggtgg acgggctggc ctcgggcatt aacgggggtg tggacatcgc gaaccaggc 17580  
cgtgcagcgc gagataaaca accgcctgga cccgcggccg cccacggtgg tggagatgga 17640  
agatgcaact cctccgccg ccaagggcga gaagcgaccg cggcccagc cggaggagac 17700  
gatcctgcag gtggacgagc cgccctcgta cgaggaggcc gtaaaggccg gcatgccac 17760  
cacgcgcatc atcgcgccac tggccacggg tgtaatgaaa cccgccacc ttgacctgcc 17820  
tccaccacc acgcccgtc caccgaaggc agctccggtg gtgcagcccc ctccggtggc 17880  
gaccgccgtg cgccgcgtcc ccgcccgcg ccaggcccaa aactggcaa gcacgctgca 17940  
cagtattgtg ggcctgggag tgaaaagtct gaagcgccgc cgatgctatt gaaagagagg 18000  
aaggaagaca ctaaagggag agcttaactt gtatgtgcct taccgccaga gaacgcgca 18060  
agatggccac ccctcgatg atgcccagc gggcgtacat gcacatgcc gggcaggacg 18120  
cctcggagta cctgagcccg ggtctggtgc agtttgcccg cgcaccgac acgtacttca 18180  
gcctgggcaa caagtttagg aaccccacgg tggccccaac ccacgatgtg accacggacc 18240  
ggtcccagc tctgacgctg cgcttcgtgc ccgtggatcg cgaggacacc acgtactcgt 18300  
acaaggcgcg cttcactctg gccgtggcg acaaccgggt gctagacatg gccagcactt 18360  
actttgacat ccgcgcgctt ctggaccgcg gcccagctt caaacctac togggcacgg 18420

ES 2 663 688 T3

cttacaacag cctggccccc aaggggcgccc ccaattccag tcagtgggat gctcaagaaa 18480  
 aaaatggaca aggaggaaat gacatggtta ccaaaactca cacatttggc gtggctgcta 18540  
 tgggaggaac aaatattaca aaccaggggt tgtaattgg aactgaagaa acagccgata 18600  
 atcctccaaa ggaaatcttt gcagacaaat tattccagcc agaacctcaa gtaggagagg 18660  
 aaaactggca agacagcaat gcattctatg gaggcagggc tcttaagaag gaaactaaaa 18720  
 tgaaaccatg ctatggatct tatgctagac caacaaacac aagtggcgga caggctaagc 18780  
 ttaaaaactgg tgacaatata gatcctacca aggatttcga catagatctt gctttcttcg 18840  
 atactcctgg cggaaatcct ccagcaggtg gtagtggaac ggaagaatac aaagcagata 18900  
 ttgttatgta cactgaaaat gtcaaccttg aaacacctga cactcatgtg gtgtacaaac 18960  
 cagccaaaga ggatgaaagt tctcaggcca acttggttca gcagtccatg cccaacagac 19020  
 ccaactacat tggcttcaga gacaattttg tggggctcat gtattacaac agcactggca 19080  
 acatgggagt gctggctggt caggcctctc agttgaatgc tgtggtggac ttgcaagaca 19140  
 gaaacacaga gctgtcttac cagctcttgc tagattctct gggtgacaga accagatact 19200  
 ttagcatgtg gaactctgcg gtggacagct atgatccaga tgtcagaatc attgaaaatc 19260  
 acggtgtgga agatgagctt ccaaactatt gctttccatt ggatggctct ggtaccaatg 19320  
 ctgcctacca aggtgtaaag gttcaagatg gtgaagacgg ggataaagaa actgaatggg 19380  
 aaaaagatac caaagtgcga gatcgtaacc aactgtgcaa gggtaacatc ttcgccatgg 19440  
 agatcaacct ccaggccaac ctgtggaaga gttttctgta ctcgaaactg gccctgtacc 19500  
 tgcccgactc ctacaagtac acgcccggca acatcacgct gcccgccaac accaacacct 19560  
 acgagtacat gaacggccgc gtggtagccc cctcgctggt ggacgcatac gtcaacatcg 19620  
 gtgcgcgctg gtcgctggac cccatggaca acgtcaaccc cttcaaccac caccgcaacg 19680  
 cgggcctgcg ctaccgctcc atgcttctcg gcaacggcgg ctacgtgccc ttccacatcc 19740  
 aagtgcccc aagttcttt gccattaaga acctgctcct gctccccggc tcctacacct 19800  
 acgagtggaa cttccgcaag gatgtcaaca tgatcctgca gagttccctc ggaaacgacc 19860  
 tgcgcgctga cggcgctcc gtgcgcttgc acagcgtcaa cctctacgct accttcttcc 19920  
 ccatggcgca caacaccgcc tccaccctgg aagccatgct gcgcaacgac accaacgacc 19980  
 agtcctttaa cgactacctc tgggcggcca acatgctcta cccataaccg gccaaaggcca 20040  
 ccaacgtgcc catctccatc ccctcgcgca actgggctgc cttccgcggc tggagtttca 20100  
 cccggctcaa gaccaaggaa actccttccc ttggctcggg ttccgacccc tactttgtct 20160  
 actcgggctc catcccctac ctcgacggga ccttctacct caaccacacc ttcaaaaagg 20220  
 tgtccattat gttcgactcc tgggtcagct ggcccggcaa cgaccggctg ctcacgccga 20280

ES 2 663 688 T3

atgagttcga gatcaagcgc agcgtcgacg gggagggcta caacgtggcc caatgcaaca 20340  
taaccaagga ctggttcctc gtccagatgc tctcccacta caacatcggc taccagggct 20400  
tccacgtgcc cgagggctac aaggaccgca tgtactcctt tttccgcaac ttccagccca 20460  
tgagcaggca ggtggtggat gagatcaact acaaggacta caaggccgtc acctgcctt 20520  
tccagcacia caactctggc ttcaccggct acctcgcacc caccatgcgt caggggcagc 20580  
cttaccgcc caacttcctt taccgctca tgggtccac cgcagtcccc tccgtcacc 20640  
agaaaaagtt cctctgcgac agggatcatgt ggcgcacccc cttctccagc aacttcatgt 20700  
ccatgggtgc cctcaccgac ctgggtcaga acatgctcta tgccaactcg gccacgcgc 20760  
tcgacatgac cttcgaggtg gacccatgg atgagccac cctcctctat cttctcttcg 20820  
aagttttcga cgtggtcaga gtgcaccagc cgcaccgcgg cgtcatcgag gccgtctacc 20880  
tgcgcacacc cttctccgcc ggcaacgcca ccacctaagc atgagcgggt ccagcgaacg 20940  
agaactcgcg gccatcgtgc gcgacctggg ctgccccccc tactttttgg gcacccacga 21000  
caagcgcttc ccgggcttcc tagccggcga caagctggcc tgcgccatcg tcaacacggc 21060  
cggccgcgag accggaggcg tgcactggct cgccttcggc tggaaaccgc gctcgcgcac 21120  
ctgctacatg ttcgaccctt ttgggttctc ggaccgccgg ctcaagcaga tttacagctt 21180  
cgagtacgag gccatcgtgc gccgaagcgc cctggcctcc tcgcccgacc gctgtctcag 21240  
cctcgaacag tccaccaga ccgtgcaggg gcccgactcc gccgcctgcg gacttttttg 21300  
ttgcatgttc ttgcatgcgt tcgtgcactg gcccgaccga cccatggacg gaaacccac 21360  
catgaacttg ctgacggggg tgcccacagg catgctaaa tcgccacagg tgctgcccac 21420  
cctccggcgc aaccaggagg agctctaccg cttcctcgcg cgcactccc cttacttccg 21480  
atcccaccgc gccgccatcg aacacgccac cgcttttgac aaaatgaaac aactgcgtgt 21540  
atctcaataa acagcacttt ttattttaca tgcactggag tatatgcaag ttatttaaaa 21600  
gtcgaagggg ttctcgcgct cgtcgttggt cgcgcgcgtg gggagggcca cgttgcggtg 21660  
ctggtacttg gaaagccact tgaactcggg gatcaccagt ttgggactg gggctctcggg 21720  
gaaggtctcg ctccacatgc gccggctcat ctgcagggcg cccagcatgt cagggccgga 21780  
gatcttgaat tcacagttgg ggccggtgct ctgcgcgcgc gaggctcggg acacgggggt 21840  
gcagcactgg aacaccatca gactggggta cttcactcgc gcaagcacgc tcttgcgct 21900  
aatctgatcc ttgtccaggt cctcggcggt gctcaggccg aacggggtca tcttgcacag 21960  
ctggcggccc aggaagggca cgctctgagg cttgtgggta cactcgcagt gcacgggcat 22020  
cagcatcatc cccgcgccgc gctgcatatt cgggtagagg gcctgacga aggccgcgat 22080  
ctgcttgaat gcttgcggg ccttggcccc ctgcgtgaag aacagaccgc agctcttccc 22140  
gctgaactgg ttattcccgc acccggcatc atgcacgcag cagcgcgcgt catggctggt 22200

ES 2 663 688 T3

cagttgcacc acgctccgtc cccagcgggt ctgggtcacc ttagccttgc tgggctgctc 22260  
 cttcagcgcg cgctgtccgt tctcgctggg cacatccatc tccaccacgt ggtccttgtg 22320  
 aatcatcacc gttccatgca gacacttgag ctgaccttc acctcgggtc agccgtgatc 22380  
 ccacaggacg cagccgggtg actcccaatt cttgtgcgcg atcccgtgt ggctgaaaat 22440  
 gtaaccttgc aacaggcgac ccataatggt gctaaatgat ttctgggtgg tgaatgtcag 22500  
 ttgcatcccg cgggcctcct cgttcatcca ggtctggcac atcttctgga agatctcggg 22560  
 ctgctccggc atgagcttgt aagcatcgcg caagccgctg tcgacgggt agcgttccat 22620  
 cagcacgttc atggtatcca tgcccttctc ccatgacgag accagaggca gactcagggg 22680  
 gttgcgcacg ttcaggacac caggggtcgc gggctcgacg atgcgttttc cgtccttgcc 22740  
 ttcttcaac agaaccggag gctggctgaa tcccactccc acgatcacgg cgtcttctg 22800  
 gggcatctct tcgtcggggg ctaccttggg cacatgcttg gtctttctgg cttgcttctt 22860  
 ttttgagggg ctgtccacgg ggaccacgtc ctctcggaa gaccocggagc ccaccocgtg 22920  
 atactttcgg cgcttgggtg gcagaggagg tggcggcggc gaggggctcc tctcctgctc 22980  
 cggcggatag cgcgcgcacc cgtggccccg gggcggagtg gcctctcgt ccatgaaccg 23040  
 gcgcacgtcc tgactgccgc cggccattgt ttcttagggg aagatggagg agcagcccg 23100  
 taagcaggag caggaggagg acttaaccac ccacgagcaa cccaaaatcg agcaggacct 23160  
 gggcttcgaa gagccggctc gtctaaaacc cccacaggat gaacaggagc acgagcaaga 23220  
 cgcaggccag gaggagaccg acgctgggct cgagcatggc tacctgggag gagaggagga 23280  
 tgtgctgcta aaacacctgc agcgcagtc cctcatctc cgggacgcc tggccgaccg 23340  
 gagcgaaaacc cccctcagcg tcgaggagct gtgtcgggcc tacgagctca acctcttctc 23400  
 gccgcgcgtg ccccccaaac gccagcccaa cggcacctgc gagcccaacc cgcgtctcaa 23460  
 cttctatccc gtctttgogg tccccgaggc ccttgccacc tatcacatct ttttcaagaa 23520  
 ccaaaagatc cccatctcct gtcgcgccaa tcgcactcgc gccgacgcgc tctcgtctct 23580  
 ggggcccggc gcgcgcatac ctgatatcgc ttccctggaa gaggtgccca agatcttca 23640  
 agggctcggg cgggacgaga cgcgcgcggc aaacgctctg aaagaaacag cagaggaaga 23700  
 gggttacact agcgccttgg tagagttgga aggcgacaac gccaggctgg ccgtgcttaa 23760  
 gcgcagcgtc gagctcacc atttgccta cccgcgcgtc aacctcccgc ccaaggtcat 23820  
 gcgtcgcac atggatcagc tcatcatgcc ccacatcgag gcccttgatg aaagtcaaga 23880  
 acagcgcgcc gagaacgcc agcccgtggg cagcgcgag atgctcgcgc gctggctcgg 23940  
 gaccocgcac ccccaggccc tggagcagcg gcgcaagctc atgctggccg tggctcctgg 24000  
 cacccttgag ctogaatgca tgcgcgcgtt ttttaccgac cccgagacc tgcgcaagg 24060

ES 2 663 688 T3

cgaggagacc ctgcactaca ctttcagaca cggtttcgtc aggcaggcct gcaagatctc 24120  
 caacgtggag ctgaccaacc tggctctcctg cctgggggatc ctacacgaga accgcttggg 24180  
 acagaccgtg ctccactcta ccctgaaggg cgaggcgcgg cgggactaca tccgcgactg 24240  
 cgtctttctc tttctctgcc acacatggca agcggccatg ggcgtgtggc agcagtgtct 24300  
 cgaggacgag aacctgaagg agctggacaa gcttcttgct agaaacctta aaaagctgtg 24360  
 gacgggcttc gacgagcgca ccgtcgctc ggacctggcc gagatcgtct tccccgagcg 24420  
 cctgaggcag acgctgaaag gagggctgcc cgacttcatg agccagagca tgttgcaaaa 24480  
 ctaccgcact ttcattctcg agcgatctgg gatgctgccc gccacctgca acgccttccc 24540  
 ctccgacttt gtcccgtga gctaccgca gtgtcccccg ccgctgtgga gccactgcta 24600  
 cctcttgag ctggccaact acattgccc cactcggat gtgatcgagg acgtgagcgg 24660  
 cgaggggctg ctcgagtgcc actgtcgctg caacctatgc tccccgcacc gctccctggt 24720  
 ctgcaacccc cagctactga gcgagaccca ggtcatcggg acctttgagc tgcaaggctc 24780  
 gcaggagtcc accgctccgc tgaactcac gccgggggtg tggacttccg cgtacctgcg 24840  
 caaatgtga cccgaggact actacgccc tgagataaag ttcttcgagg accaatcgcg 24900  
 tccgcagcac gcggatctca cggcctgct catcaccag ggcgcgatcc tcgccaatt 24960  
 gcacgccatc caaaaatccc gccaaagatt tcttctgaaa aagggtagag gggctacct 25020  
 ggacccccag acgggcgagg tgctcaacc gggctctccc cagcatgccg aggaagaagc 25080  
 aggagccgct agtggaggag atggaagaag aatgggacag ccaggcagag gaggacgaat 25140  
 gggaggagga gacagaggag gaagacttgg aagagggtga agaggagcag gcaacagagc 25200  
 agcccgtcgc cgcaccatcc gcgccggcag cccctccggt cacggataca acctccgcag 25260  
 ctccggccaa gcctcctcgt agatgggatc gagtgaaggg tgacggtgta cacgagcgac 25320  
 agggctaccg atcatggagg gccacaaag ccgcgatcat cgcctgcttg caagactgcg 25380  
 gggggaacat cgctttcggc cgcgctacc tgctcttcca ccgcggggtg aacatcccc 25440  
 gcaacgtggt gcattactac cgtcaccttc acagctaaga aaaagcaagt caaaggagtc 25500  
 gccggaggag gaggcctgag gatcgcgggc aacgagccct tgaccaccag ggagctgagg 25560  
 aaccggatct tccccactct ttatgccatt tttcagcaaa gtcgaggtca gcagcaagag 25620  
 ctcaaagtaa aaaaccggtc tctgcgctcg ctacccgca gttgcttgta ccacaaaaac 25680  
 gaagatcagc tgcagcgcac tctcgaagac gccgaggctc tgttccacaa gtactgcgcg 25740  
 ctgactctta aagactaagg cgcgcccacc cggaaaaaag gcggaatta cctcatcgcc 25800  
 accatgagca aggagattcc cacccttac atgtggagct atcagccca gatgggcctg 25860  
 gccgcgggcg cctcccagga ctactccacc cgcgtgaact ggcttagtgc cggcccctcg 25920  
 atgatctcac ggtcaacgg ggtccgtaac catcgaacc agatattggt gcagcaggcg 25980

ES 2 663 688 T3

ggggtcacct ccacgcccag ggcaaagctc aaccgcgta attggccctc caccctgggtg 26040  
 tatcaggaaa tccccgggcc gactaccgta ctacttccgc gtgacgcact ggccgaagtc 26100  
 cgcatgacta actcaggtgt ccagctggcc ggcggcgctt cccgggtgcc gctccgcca 26160  
 caatcgggta taaaaacct ggtgatccga ggcagaggca cacagctcaa cgacgagttg 26220  
 gtgagctctt acaatcgtct gcgaccggac ggagtgttcc aactagccgg agccgggaga 26280  
 togtccttca ctcccaacca ggcctacctg accttgacaga gcagctcttc ggagcctcgc 26340  
 tcgggaggca tcggaacca ccagttcgtg gaggagtttg tgccctcggc ctacttcaac 26400  
 cccttctcgg gctcgcagc cctctaccgc gacgagttta taccgaactt cgacgcagtg 26460  
 agagaagcgg tggacggcta cgactgaagc ttgttgatta aaagcccaga aaccaatcag 26520  
 acccttctc atttcccat cccaatactc ataagaataa atcattggaa ttaatcattc 26580  
 aataaagatc acttacttga aatctgaaag tatgtctctg gtgtagttgc tcagcaacac 26640  
 ctcggtagcc tctcccagc tctggtagtc cagtccccgg cgggcccaga acttctcaca 26700  
 caccttgaaa gggatgtcaa agaggctccg ggtggaagat gacttcaacc ccgtctacc 26760  
 ctatggctac gcgcggaatc agaatatccc ctctctcact ccccccttg tctcctccga 26820  
 tggattcaaa aacttcccc ctgggtagtc gtcactcaaa ctggctgac caatcacat 26880  
 taccaatggg gatgtatccc tcaaggtagg aggtggtctc actttgcaag atggaagcct 26940  
 aactgtaaac cctaaggctc cactgcaagt taatactgat aaaaaacttg agcttgcata 27000  
 tgataatcca tttgaaagta gtgctaataa acttagttta aaagtaggac atggattaaa 27060  
 agtattagat gaaaaaagtg ctgcgggggt aaaagattta attggcaaac ttgtggtttt 27120  
 aacaggaaaa ggaataggca ctgaaaattt agaaaatata gatggttagca gcagaggaat 27180  
 tggatataat gtaagagcaa gagaagggtt gacatttgac aatgatggat acttggtagc 27240  
 atggaacca aagtatgaca cgcgcacact ttggacaaca ccagacacat ctccaaactg 27300  
 cacaattgct caagataagg actctaaact cactttggta cttacaaagt gtggaagtca 27360  
 aatattagct aatgtgtctt tgattgtggt cgcaggaaag taccacatca taaataataa 27420  
 gacaaatcca aaaataaaaa gttttactat taaactgcta ttaataaga acggagtgtc 27480  
 tttagacaac tcaaatcttg gaaaagctta ttggaacttt agaagtggaa attccaatgt 27540  
 ttgcacagct tatgaaaaag caattggttt tatgcoctaat ttggtagcgt atccaaaacc 27600  
 cagtaattct aaaaaatatg caagagacat agtttatgga actatatatc ttggtggaaa 27660  
 acctgatcag ccagcagtca ttaaaactac ctttaaccaa gaaactggat gtgaatactc 27720  
 tatcacattt aactttagtt ggtccaaaac ctatgaaaat gttgaatttg aaaccacctc 27780  
 ttttaccttc tctatattg cccaagaatg aaagaccaat aaacgtgttt ttcatttgaa 27840

ES 2 663 688 T3

attttcatgt atctttattg atttttacac cagcacgagt agacagtctc ccaccaccag 27900  
 cccatthttac agtgtacacg gttctctcag cacgggtagc cttaaatagg gaaatattct 27960  
 cattagtgcg ggaattggac ttgggggtcta taatccacac agtttcctgg cgagccaaac 28020  
 gggggtcggt gattgaaata aagccgtcct ctgaaaagtc atccaagcgg gcctcacagt 28080  
 ccaaggtcac agtctggtgg aacgagaaga acgcacagat tcatactcgg aaaacaggat 28140  
 gggctctgtgc ctctccatca gcgccctcag cagtctctgc cgccggggct cgggtgaggct 28200  
 gctgcaaatag ggatcgggat cacaagtctc tctgactatg atcccaacag ccttcagcat 28260  
 cagtctcctg gtgcgacggg cacagcaccg catcctgatc tctgccatgt tctcacagta 28320  
 agtgcagcac ataatcacca tgttattcag cagccataa ttcaggcgcg tccagccaaa 28380  
 gctcatgttg ggaatgatgg aaccacagtg accatcgtac cagatgcgac agtatatcag 28440  
 atgcctgccc ctcatgaaca cactgcccac gtacatgatc tctttgggca tgtttctgtt 28500  
 tacaatctgg cggtagcagg ggaagcgtg gttgaacatg caccgtaaa tgactctcct 28560  
 gaaccacacg gccagcaggg tgcctccgcg ccgacactgc agggagccag gggatgaaca 28620  
 gtggcaatgc aggatccagc gctcgtaccg gctcaccatt tgagctctta ccaagtccag 28680  
 ggtagcgggg cacaggcaca ctgacataca tctttttaa atttttattt cctctgtggt 28740  
 gaggatcata tcccagggga ctggaaactc ttggagcagg gtaaagccag cagcacatgg 28800  
 taatccacgg acagaactta cattatgata atctgcatga tcacaatcgg gcaacagggg 28860  
 atgttgttca gtcagtgaag ccctggtttc ctcatcagat cgtggtaaac gggccctgcg 28920  
 atatggatga tggcggagcg agctggattg aatctcggtt tgcattgtag tggattctct 28980  
 tgcgtacctt gtcgtacttc tgccagcaga aatgggcccct tgaacagcat ataccctcc 29040  
 tacggccgtc ctttcgctgc tgccgctcag tcatccaact aaagtacatc cattctcgaa 29100  
 gattctggag aagttcctct gcatctgata aaataaaaaa cccgtccatg cgaattcccc 29160  
 tcatcacatc agccaggact ctgtaggcca tccccatcca gttaatgctg ccttgtctat 29220  
 cattcagagg gggcgggtggc aggactggaa gaaccattht tattccaaac ggtctcgaag 29280  
 gacgataaag tgcaagtcac gcaggtgaca gcgttcccct ccgctgtgct ggtggaaaca 29340  
 gacagccagg tcaaaaccca ctctatthtc aagggtgctcg accgtggctt cgagcagtg 29400  
 ctctacgcg acatccagca taagaatcac attaaaggct ggcctccat cgatttcac 29460  
 aatcatcagg ttacattcct gcaccatccc caggtaattc tcattthtcc agccttggat 29520  
 tatctctaca aattgttggt gtaagtccac tccgcacatg tggaaaagct cccacagtgc 29580  
 cccctccact ttcataatca ggcagacctt cataatagaa acagatcctg ctgctccacc 29640  
 acctgcagcg tgttcaaac aacaagattc aataaggttc tgcctccgc cctgagctcg 29700  
 cgctcaatg tcagctgcaa aaagtcactt aagtcctggg ccactacagc tgacaattca 29760



ES 2 663 688 T3

gagccagggc taagcgtggg actggcaagc gtaagggaaa actttaatgc tccaaagcta 29820  
gcacccaaaa actgcatgct ggaataagct ctctttgtgt ctccggtgat gccttccaaa 29880  
atgtgagtga taaagcgtgg tagtttttct ttaatcattt gcgtaataga aaagtcctct 29940  
aaataagtca ctaggacccc agggaccaca atgtggtagc ttacaccgcg tcgctgaagc 30000  
atggttagta gagatgagag tctgaaaaac agaaagcatg cactaaacta aggtggctat 30060  
tttactgaa ggaaaaatca ctctctccag cagcagggta cccactgggt ggcccttgcg 30120  
gacatacaaa aatcgggtccg tgtgattaaa aagcagcaca gtaagttcct gtcttcttcc 30180  
ggcaaaaatc acatcagact gggttagtat gtccctggca tggtagtcat tcaaggccat 30240  
aaatctgcc tgatatccag taggaaccag cacactcact tttaggtgaa gcaataccac 30300  
cccatgcgga ggaatgtgga aagattcagg gcaaaaaaat tataatctatt gctagcccct 30360  
tcctggacgg gagcaatccc tccaggacta tctataaaag catacagaga ttcagccata 30420  
gcttagcccg cttaccagta gacagaaagc acagcagtac aagcgccaac agcagcaact 30480  
gactaccac tgaccagct ccctatthaa aggcacctta cactgacgta atgaccaaag 30540  
gtctaaaaac cccgccaaaa aaaacacaca cgccctgggt gtttttcaca aaaacacttc 30600  
cgcgttctca cttcctcgta tcgattttgt gactcaactt cggggtccc acgttacgtc 30660  
acttctgcc ttacatgtaa cttggccgta tggcgccatc ttgccacgt ccaaaatggc 30720  
tttcatgacc ggccacgct ccgcgccggc cgtttagcgt gcgctcgtgac gttatttgca 30780  
tcaccgcttc tcgtccaatc agcgttggct ccgccccaaa accgttaaaa ttcaaaagct 30840  
catttgcata ttaacttttg tttactttgt ggggtatatt attagatagt taattaagga 30900  
tgcattgta aactcgacag cgacacactt gcatcggatg cagcccgggt aacgtgccgg 30960  
cacggcctgg gtaaccaggt attttgtcca cataaccgtg cgcaaatgt tgtggataag 31020  
caggacacag cagcaatcca cagcaggcat acaaccgcac accgaggtta ctccgttcta 31080  
caggttacga cgacatgtca atacttgccc ttgacaggca ttgatggaat cgtagtctca 31140  
cgctgatagt ctgatcgaca atacaagtgg gaccgtggtc ccagaccgat aatcagaccg 31200  
acaacacgag tgggatcgtg gtcccagact aataatcaga ccgacgatac gagtgggacc 31260  
gtggtcccag actaataatc agaccgacga tacgagtggg accgtggttc cagactaata 31320  
atcagaccga cgatacgagt gggaccgtgg tcccagacta ataatacagac cgacgatacg 31380  
agtgggacca tgggtcccaga ctaataatca gaccgacgat accgagtggga ccgtgggtccc 31440  
agtctgatta tcagaccgac gatacgagtg ggaccgtggc ccagactaa taatcagacc 31500  
gacgatacga gtgggaccgt ggtcccagac taataatcag accgacgata cgagtgggac 31560  
cgtggtccca gtctgattat cagaccgacg atacaagtgg aacagtgggc ccagagagaa 31620

ES 2 663 688 T3

tattcaggcc agttatgctt tctggcctgt aacaaaggac attaaagtaa gacagataaa 31680  
 cgtagactaa aacgtggtcg catcagggtg ctggcttttc aagttcctta agaatggcct 31740  
 caatthttctc tatacactca gttggaacac gagacctgtc caggttaagc accatthttat 31800  
 cgcctttata caatactgtc gctccaggag caaactgatg tctgtgagctt aaactagttc 31860  
 ttgatgcaga tgacgtttta agcacagaag ttaaaagagt gataacttct tcagcttcaa 31920  
 atatcaccctc agctthtttc tgctcatgaa ggttagatgc ctgtctgctta agtaattcct 31980  
 ctttatctgt aaaggctttt tgaagtgcac cacctgaccg ggcagatagt tcaccggggt 32040  
 gagaaaaaag agcaacaact gatttaggca atttggcggg gttgatacag cgggtaataa 32100  
 tcttacgtga aatathttcc gcacagcca gcgcagaaat atttccagca aattcattct 32160  
 gcaatcggct tgacataacgc tgaccacgtt cataagcact tgttgggcga taatcgttac 32220  
 ccaatctgga taatgcagcc atctgctcat catccagctc gccaccaga acacgataat 32280  
 cactttcggg aagtgcagca gctttacgac ggcgactccc atcggcaatt tctatgacac 32340  
 cagatactct tcgaccgaac gccggtgtct gttgaccagt cagtagaaaa gaagggatga 32400  
 gatcatccag tgcgtcctca gtaagcagct cctggctcag ttcattacct gaccataccc 32460  
 gagaggtctt ctcaacacta tcaccccgga gcacttcaag agtaaacctc acatcccagc 32520  
 cacatacagg caaagtaatg gcattaccgc gagccattac tcctacgcgc gcaattaacg 32580  
 aatccacat cggggcagct ggtgtcgata acgaagtatc ttcaaccggg tgagtattga 32640  
 gcgtatgttt tggaataaca ggcgcacgct tcattatcta atctcccagc gtggtttaat 32700  
 cagacgatcg aaaathttcat tgcagacagg ttcccaaata gaaagagcat ttctccaggc 32760  
 accagttgaa gagcgttgat caatggcctg ttcaaaaaca gttctcatcc ggatctgacc 32820  
 thttaccaact tcatccgttt cacgtacaac atthttttaga accatgcttc cccaggcac 32880  
 ccgaathttgc tcctccatcc acggggactg agagccatta ctattgctgt atttggtaag 32940  
 caaaatacgt acatcaggct cgaacccttt aagatcaacg ttcttgagca gatcacgaag 33000  
 catatcgaaa aactgcagtg cggaggtgta gtcaaacac tcagcaggcg tgggaacaat 33060  
 cagcacatca gcagcacata cgacattaat cgtgccgata cccaggttag gcgcgctgtc 33120  
 aataactatg acatcatagt catgagcaac agthttcaatg gccagtcgga gcatcaggtg 33180  
 tggatcggtg ggcagtttac cttcatcaaa thttgccatt aactcagttt caatacggtg 33240  
 cagagccaga caggaaggaa taatgtcaag ccccgccag caagtgggct ttattgcata 33300  
 agtgacatcg tcctthttccc caagatagaa aggcaggaga gtgtcttctg catgaatatg 33360  
 aagatctggg acccatccgt gatacattga ggctgttccc tgggggtcgt taccttccac 33420  
 gagcaaaaaca cgtagcccct tcagagccag atcctgagca agatgaacag aaactgaggt 33480  
 thttgtaaacg ccacctttat ggcagcaac cccgatcacc ggtggaata cgtcttcagc 33540

ES 2 663 688 T3

acgtcgcaat cgcgtagcaa acacatcacg catatgatta atttgttcaa ttgtataacc 33600  
 aacacggttc tcaaccgctc ctogaatttc catatccggg tgcggtagtc gccctgcttt 33660  
 ctggcatct ctgatagcct gagaagaaac cccaactaaa tccgctgctt cacctattct 33720  
 ccagcgccgg gttattttcc tgcgttccgg gctgtcatca ttaaactgtg caatggcgat 33780  
 agccttcgtc atttcatgac cagcgtttat gcactggtta agtgtttcca tgagtttcat 33840  
 tctgaacatc ctttaatcat tgctttgctt ttttttatta aatcttgcaa tttactgcaa 33900  
 agcaacaaca aaatcgcaaa gtcatacaaaa aaccgcaaag ttgtttaaaa taagagcaac 33960  
 actacaaaag gagataagaa gagcacatac ctcagtcact tattatcact agcgcctcgcc 34020  
 gcagccgtgt aaccgagcat agcagcgcaa ctggcgagga agcaaagaag aactgttctg 34080  
 tcagatagct cttacgctca ggcgaagaag aaatatccac cgtgggaaaa actccaggta 34140  
 gaggtacaca cgcgtagtag caattcagag taataaactg tgataatcaa ccctcatcaa 34200  
 tgatgacgaa ctaacccccg atatcaggtc acatgacgaa gggaaagaga aggaaatcaa 34260  
 ctgtgacaaa ctgccctcaa atttggcttc cttaaaaatt acagttcaa aagtatgaga 34320  
 aaatccatgc aggctgaagg aaacagcaaa actgtgacaa attaccctca gtaggtcaga 34380  
 acaaatgtga cgaaccacc ccaaactctgt gacagataac cctcagacta tcctgtcgtc 34440  
 atggaagtga tatcgcgtaa ggaaaatacg atatgagtcg tctggcggcc tttcttttcc 34500  
 tcaatgtatg agagggcgtat tggagttctg ctggtgatct cattaacaca gacctgcagg 34560  
 aagcggcggc ggaagtccgg catabcgtgg taactttgag gcagctggta acgctctatg 34620  
 atccagtcga ttttcagaga gacgatgcct gagccatccg gcttacgata ctgacacagg 34680  
 gattcgtata aacgcatggc atacggattg gtgatttctt ttgtttcact aagccgaaac 34740  
 tgcgtaaacc ggttctgtaa cccgataaag aagggaatga gatatgggtt gatatgtaca 34800  
 ctgtaaagcc ctctggatgg actgtgcgca cgtttgataa accaaggaaa agattcatag 34860  
 cctttttcat cgccggcatc ctcttcaggg cgataaaaaa ccacttcctt ccccgcgaaa 34920  
 ctcttcaatg cctgcogtat atccttactg gcttccgcag aggtcaatcc gaatatttca 34980  
 gcatatntag caacatggat ctgcagata ccgtcatggt cctgtagggt gccatcagat 35040  
 tttctgatct ggtcaacgaa cagatacagc atacgttttt gatcccggga gagactatat 35100  
 gccgcctcag tgaggtcgtt tgactggaag attcgcgggc tttttttacg tttcttctga 35160  
 ttgataaccg ctgtttccgc catgacagat ccatgtgaag tgtgacaagt ttttagattg 35220  
 tcacactaaa taaaaaagag tcaataagca gggataaact ttgtgaaaaa cagcttcttc 35280  
 tgagggcaat ttgtcacagg gtttaaggca atttgtcaca gacaggactg tcatttgagg 35340  
 gtgatttctc aactgaaag ggcaatttct cacaacacct tctctagaac cagcatggat 35400

ES 2 663 688 T3

aaaggcctac aaggcgctct aaaaaagaag atctaaaaac tataaaaaaa ataattataa 35460  
aaatatcccc gtggataagt ggataacccc aaggggaagtt ttttcaggca tctgtgtgtaa 35520  
gcagaatata taagtgtctgt tccctgggtgc ttcctcgtctc actcgagggc ttcgccgtcg 35580  
ctcgactgcg gcgagcctac tggctgtaaa aggacagacc acatcatggt tctgtgttca 35640  
ttaggttggt ctgtccattg ctgacataat ccgctccact tcaacgtaac accgcacgaa 35700  
gatttctatt gttcctgaag gcatattcaa atcgttttcg ttaccgcttg cagggcatcat 35760  
gacagaacac tacttcctat aaacgctaca caggctcctg agattaataa tgcggatctc 35820  
tacgataatg ggagattttc ccgactgttt cgttcgcttc tcagtggata acagccagct 35880  
tctctgttta acagacaaaa acagcatatc cactcagttc cacatttcca tataaaggcc 35940  
aaggcattta ttctcaggat aattgtttca gcatcgcaac cgcatcagac tccggcatcg 36000  
caaactgcac ccggtgccgg gcagccacat ccagcgcaaa aaccttcgtg tagacttccg 36060  
ttgaactgat ggacttatgt cccatcagggc tttgcagaac tttcagcggg ataccggcat 36120  
acagcatgtg catcgcatag gaatggcggg acgtatgtgg tgtgaccgga acagagaacg 36180  
tcacaccgtc agcagcagcg gcggcaaccg cctccccaat ccaggtcctg accgttctgt 36240  
ccgtcacttc ccagatccgc gctttctctg tccttcctgt gcgacggtta cgcgcctcca 36300  
tgagcttata gcgaataaat acctgtgacg gaagatcact tcgcagaata aataaatcct 36360  
gggtgccttg ttgataccgg gaagccctgg gccaaactttt ggcgaaaatg agacgttgat 36420  
cggcacgtaa gaggttcaa ctttcacat aatgaaataa gatcactacc gggcgtattt 36480  
tttgagttat cgagattttc aggagctaag gaagctaaaa tggagaaaaa aatcactgga 36540  
tataccaccg ttgatataat ccaatggcat cgtaaagaac attttgaggc atttcagtca 36600  
gttgctcaat gtacctataa ccagaccggt cagctggata ttacggcctt tttaaagacc 36660  
gtaaagaaaa ataagcacia gttttatccg gcctttattc acattcttgc ccgcctgatg 36720  
aatgctcatc cggaattccg tatggcaatg aaagacgggt agctggtgat atgggatagt 36780  
gttcaccctt gttacaccgt tttccatgag caaactgaaa cgttttcatc gctctggagt 36840  
gaataccacg acgatttccg gcagtttcta cacatatatt cgcaagatgt ggcgtgttac 36900  
ggtgaaaacc tggcctatth ccctaaaggg tttattgaga atatgttttt cgtctcagcc 36960  
aatccctggg tgagtttcac cagttttgat ttaaactggt ccaatatgga caacttcttc 37020  
gccccgtht tcaccatggg caaatattat acgcaaggcg acaagggtgct gatgccgctg 37080  
gogattcagg ttcacatgac cgtctgtgat ggcttccatg tcggcagaat gcttaatgaa 37140  
ttacaacagt actgcatga gtggcagggc ggggcgtaat ttttttaagg cagttattgg 37200  
tgccttaaa cgcctggttg ctacgcctga ataagtgata ataagcggat gaatggcaga 37260  
aattcgatga taagctgtca aacatgagaa tgggtcgaga acatgagaat gggtcgag 37318

<210> 5

ES 2 663 688 T3

<211> 3431  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pDonorSir19aGFP\_5pIX"

<400> 5  
 ctatctaata atatacccca caaagtaaac aaaagttaat atgcaaatga gcttttgaat 60  
 tttaacggtt ttggggcgga gccaacgctg attggacgag aagcggatgat gcaaataacg 120  
 tcacgacgca cggctaacgg ccggcgcgga ggcgtggcct aggccggaag caagtgcgag 180  
 ggctaataac gtataaaaaa gcggacttta gaccgggaaa cggccgattt tcccgcggcc 240  
 acgcccggat atgaggtaat tctgggcgga tgcaagtga attaggtcat tttggcgcca 300  
 aaactgaatg aggaagtga aagtgaaaaa tacctgtccc gccagggcg gaatatttac 360  
 cgagggccga gagactttga ccgattacgt ggggtttcga ttgagggtgt tttttcgca 420  
 gaaggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta 480  
 ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcatatgc ccagtacatg accttatggg 540  
 actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc tattaccatg gtgatgcggt 600  
 tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc acggggattt ccaagtctcc 660  
 accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcacaaaaa tcaacgggac tttccaaaat 720  
 gtcgtaacaa ctccgccccca ttgacgcaa tggggcggtag gcgtgtacgg tgggaggtct 780  
 atataagcag agctggttta gtgaaccgct agatccgcta gcgctaccgg actcagatct 840  
 cgagctcaag cttcgaattc tgcagtcgac ggtaccgagg gcccgggatc caccggctgc 900  
 caccatggtg agcaaggcg aggagctgtt caccgggggtg gtgcccattc tggctgagct 960  
 ggacggcgac gtaaacggcc acaagttagc cgtgtccggc gaggcgagg gcgatgccac 1020  
 ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc aagctgcccg tgccctggcc 1080  
 caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgtctc agccgctacc ccgaccacat 1140  
 gaagcagcac gacttcttca agtccgcat gcccgaggc tacgtccagg agcgcacat 1200  
 cttcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcccggag gtgaagttcg agggcgacac 1260  
 cctggtgaac cgcacgagc tgaaggcat cgacttcaag gaggacggca acatcctggg 1320  
 gcacaagctg gactacaact acaacagcca caacgtctat atcatggccg acaagcagaa 1380  
 gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc gaggacggca gcgtgcagct 1440  
 cgccgaccac taccagcaga acacccccat cggcgacggc cccgtgctgc tgcccgaaa 1500  
 ccactacctg agcaccagc ccgcccctgag caaagacccc aacgagaagc gcgatcacat 1560

ES 2 663 688 T3

ggtcctgctg gagttcgtga ccgcccggg gatcactctc ggcatggacg agctgtacaa 1620  
 gtaaagcggc cgcgactcta gatcataatc agccatacca catttgtaga ggttttactt 1680  
 gctttaaaaa acctcccaca cctccccctg aacctgaaac ataaaatgaa tgcaattggt 1740  
 gttgttaact tgtttattgc agcttataat ggttacaaat aaagcaatag catcacaaat 1800  
 ttcacaaata aagcattttt ttcactgcat tctagttgtg gtttgcctca actcatcaat 1860  
 gtatcttaaa tcgaattcaa gcatatgctg aatgtgtgg gcgtggctta aggggtgggaa 1920  
 agaatatata aggtgggggt cttatgtagt tttgtatctg ttttgcagca gccgcccgg 1980  
 cctccggacg cgtgaagttc ctattctcta gaaagtatag gaacttcaat tcccatgtca 2040  
 gccgttaagt gttcctgtgt cactcaaaat tgctttgaga ggctctaagg gcttctcagt 2100  
 gcgttacatc cctggcttgt tgtccacaac cgttaaacct taaaagcttt aaaagcctta 2160  
 tatattcttt ttttcttat aaaacttaaa accttagagg ctatttaagt tgctgattta 2220  
 tattaatttt attgttcaaa catgagagct tagtacgtga aacatgagag cttagtagct 2280  
 tagccatgag agcttagtac gttagccatg agggtttagt tcgttaaaca tgagagctta 2340  
 gtacgttaaa catgagagct tagtacgtga aacatgagag cttagtagct actatcaaca 2400  
 ggttgaactg ctgatcttca gatcctctac gccggacgca tcgtggccgg atccgattta 2460  
 ttcaacaaag ccacgttggt tctcaaaatc tctgatgta cattgcacaa gataaaaata 2520  
 tatcatcatg aacaataaaa ctgtctgctt acataaacag taatacaagg ggtgttatga 2580  
 gccatattca acgggaaacg tcttgctcga ggccgcgatt aaattccaac atggatgctg 2640  
 atttatatgg gtataaatgg gctcgcgata atgtcgggca atcaggtgcg acaatctatc 2700  
 gattgtatgg gaagcccgat gcgccagagt tgtttctgaa acatggcaaa ggtagcgttg 2760  
 ccaatgatgt tacagatgag atggtcagac taaactggct gacggaattt atgcctcttc 2820  
 cgaccatcaa gcattttatc cgtactcctg atgatgcatg gttactcacc actgcgatcc 2880  
 ccgggaaaaac agcattccag gtattagaag aatatactga ttcaggtgaa aatattggtg 2940  
 atgcgctggc agtgttcctg cgccggttgc attcgattcc tgtttgtaat tgtcctttta 3000  
 acagcgatcg cgtatttcgt ctgcgtcagg cgcaatcacg aatgaataac ggtttggttg 3060  
 atgcgagtga ttttgatgac gagcgtaatg gctggcctgt tgaacaagtc tggaaagaaa 3120  
 tgcataagct tttgccattc tcaccggatt cagtcgtcac tcatggtgat ttctcacttg 3180  
 ataaccttat ttttgacgag gggaaattaa taggttgat tgatgttga cgagtcggaa 3240  
 tcgcagaccg ataccaggat cttgccatcc tatggaactg cctcggtgag ttttctcctt 3300  
 cattacagaa acggcttttt caaaaatatg gtattgataa tcctgatatg aataaattgc 3360  
 agtttcattt gatgctcgat gagtttttct aatcagaatt ggtaattgg ttgtaacact 3420  
 ggcttaatta a 3431

<210> 6

ES 2 663 688 T3

<211> 33868  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pBACSir19A"

<400> 6  
 gaagttccta ttccgaagtt cctatttctct agaaagtata ggaacttcgc gtaaattgta 60  
 agcgttaata ttttgtaaata attcgcgta aatTTTTgtt aaatcagctc attttttaac 120  
 caataggccg aaatcggcaa aatcccttga agagcagacc agaccacctg gtgatggcct 180  
 gtaccgggac cgagttcagc tccagtgggg aggacacaga ttagaggtag gtttgagtag 240  
 tgggcgtggc taatgtgagt ataaaggcgg gtgtcttacg agggctcttt tgcttttctg 300  
 cagacatcat gaacgggacc ggcggggcct tcgaaggggg gcttttttagc ccttatttga 360  
 caaccgcct gccgggatgg gccggagttc gtcagaatgt gatgggatct acggtggatg 420  
 ggcgtccagt gcttccagca aattcctcga ccatgacctc cgcgaccgtg gggagctcgt 480  
 cgcttgacag caccgccgca gccgcggcag ccgcagccgc catgacagcg acgagactgg 540  
 cctcgagcta tatgcccagc agcggtagca gcccctctgt gccagttcc atcatcgccg 600  
 aggagaaact gctggccctg ctggccgagc tggaagccct gagccgccag ctggccgccc 660  
 tgaccagca ggtgtccgat ctccgcgagc aacagcagca gcaaaataaa tgaattcaat 720  
 aaacacagat tctgattcaa acagcaaagc atctttatta tttatttttt cgcgcgcggt 780  
 aggccctggt ccacctctcc cgatcattga gagtgcggtg gattttttcc aggaccgggt 840  
 agaggtggga ttggatggtg aggtacatgg gcatgagccc gtcccggggg tggaggtagc 900  
 accactgcat ggcctcgtgc tctggggtcg tgtttagat aatccagtca tagcaggggc 960  
 gctgggcgtg gtgctggatg atgtccttga ggaggagact gatggccacg gggagcccct 1020  
 tgggtgtaggt gttggcaaag cggttaagct gggagggatg catgccccgg gagatgatgt 1080  
 gcagtttggc ctggatcttg aggttggcga tgttggcacc cagatcccgc cgggggttca 1140  
 tattgtgcag gaccaccaga acggtgtagc ccgtgcactt ggggaactta tcatgcaact 1200  
 tggaagggaa tgcgtggaag aatttggaga cgcccttgtg cccgccaggg ttttccatgc 1260  
 actcatccat gatgatggca atgggcccgt gggctgcggc tttggcaaaa acgtttctgg 1320  
 ggtcagagac atcataatta tgctcctggg tgagatcatc ataagacatt ttaatgaatt 1380  
 tggggcgaag ggtgccagat tgggggacga tcgttccctc gggccccggg gcgaagttcc 1440  
 cctcgcagat ctgcactctc caggctttca tctcggaggg ggggatcatg tccacctgcg 1500  
 gggcgatgaa aaaaacggtt tccggggcgg gggatgatgag ctgcgaggag agcaggtttc 1560

ES 2 663 688 T3

ttaacagctg ggacttgccg caccggtcg ggccgtagat gaccccgatg acgggttgca 1620  
 ggtggtagtt caaggagatg cagctgccgt cgtcccggag gaggggggcc acctcgttga 1680  
 gcatgtctct cacttgagg ttttcccgga cgagctcgcc gaggaggcgg tccccgcca 1740  
 gcgagagcag ctcttgacag gaagcaaagt ttttcagggg cttgagcccg tcggccatgg 1800  
 gcatcttggc aagggtctgc gagaggagct ccaggcggtc ccatagctcg gtgacgtgct 1860  
 ctacggcatc tcgatccagc agacttcctc gtttcggggg ttgggacgac tgcgactgta 1920  
 gggcacgaga cgatgggcgt ccagcgcggc cagcgtcatg tccttcagg gtctcaggg 1980  
 ccgagtgagg gtggtctccg tcacggtgaa ggggtgggccc ccgggctggg cgcttgcaag 2040  
 ggtgcgcttg agactcatcc tgctggtgct gaaacgggca cggctctcgc cctgcgcgctc 2100  
 ggcgagatag cagttgacca tgagcttgta gttaagggcc tcggcggcgt ggccttggc 2160  
 acggagcttg cctttggaag agcggccgca ggcgggacag aggaggatt gcagggcgta 2220  
 gagcttgggt gcgagaaa ga cggactcggg agcgaaggcg tccgctccgc agtgggcgca 2280  
 gacggtctcg cactcgacga gccaggtgag ctccggctgc tcggggtcaa aaaccagttt 2340  
 tccccgttc tttttgatgc gcttcttacc tcgctctcc atgagtctgt gtccgcgttc 2400  
 ggtgacaaac aggctgtctg tgtccccgta gacggacttg attggcctgt cctgcagggg 2460  
 cgtcccgcgg tcctcctcgt agagaaactc ggaccactct gagacaaagg cgcgcgtcca 2520  
 cgccaagaca aaggaggcca cgtgcgaggg gtagcggctg ttgtccacca gggggtccac 2580  
 cttttccacc gtgtgcagac acatgtcccc ctccctccgca tccaagaagg tgattggctt 2640  
 gtaggtgtag gccacgtgac cgggggtccc cgacgggggg gtataaaaagg gggcgggtct 2700  
 gtgctcgtcc tactctctt ccgcgtcgt gtccacgagc gccagctggt ggggtaggta 2760  
 ttccctctcg agagcgggca tgacctcggc actcaggttg tcagtttcta gaaacgagga 2820  
 ggatttgatg ttggcctgcc ctgccgcaat gctttttagg agactttcat ccatctggtc 2880  
 agaaaagact attttttat tgtcaagctt ggtggcaaag gagccataga gggcgttgga 2940  
 gagaagcttg gcgatgatc tcatggtctg atttttgtca cggtcggcgc gctccttggc 3000  
 cgcgatggtg agctggacat actcgcgcgc gacacacttc cattctggga agacgggtggt 3060  
 gcgctcgtcg ggcacgatcc tgacgcgcca gccgcgatta tgcagggtga ccaggccac 3120  
 gctggtggcc acctcggcgc gcaggggctc gttggtccag cagaggcgtc cgcccttgcg 3180  
 cgagcagaac gggggcagca catcaagcag atgctcgtca ggggggtccg catcgatggt 3240  
 gaagatgccc ggacagagtt ccttgtcaaa ataatcgatt tttgaggatg catcatccaa 3300  
 ggccatctgc cactcgcggg cggccagcgc tcgctcgtag ggggtgaggg gcggaccca 3360  
 gggcatggga tgcgtgaggg cggaggcgta catgccgag atgtcgtaga catagatggg 3420  
 ctccgagagg atgccgatgt aggtgggata acagcgcgcc ccgcggatgc tggcgcgcac 3480



ES 2 663 688 T3

atagtcatac aactcgtgcg agggggccaa gaaagcgggg ccgagattgg tgcgctgggg 3540  
 ctgctcggcg cggaagacga tctggcgaaa gatggcatgc gagttggagg agatggtggg 3600  
 ccgttggaag atgttaaagt gggcgtgggg caagcggacc gagtcgcgga tgaagtgcgc 3660  
 gtaggagtct tgcagcttgg caacgagctc ggcggtgaca aggacgtcca tggcgcagta 3720  
 gtccagcgtt tcacggatga tgtcataacc cgcctcttct ttcttctccc acagcgcgcg 3780  
 gttgagggcg tactcctcgt catccttcca gtactcccgg agcgggaatc ctcgatcgtc 3840  
 cgcacggtaa gagcccagca tgtagaaatg gttcacggcc ttgtagggac agcagccctt 3900  
 ctccacgggg agggcgtaag cttgagcggc cttgcggagc gaggtgtgcg tcagggcgaa 3960  
 ggtatcccta accatgactt tcaagaactg gtacttgaaa tccgagtcgt cgcagccgcc 4020  
 gtgctcccag agctcgaaat cgggtgcgctt cttcgagagg gggttaggca gagcgaaggt 4080  
 gacgtcattg aagagaatct tgcctgcccg cggcatgaaa ttgctgggtga tgcggaaagg 4140  
 gcccggaacg gaggctcggg tgttgatgac ctgggcggcg aggacgatct cgtcgaagcc 4200  
 gttgatggtg tgcccgacga tgtagagttc catgaatcgc gggcggcctt tgatgtgctg 4260  
 cagctttttg agttcctcgt aggtgaggtc ctcggggcat tgcaggccgt gctgctcgag 4320  
 cgcccactcc tggagatgtg ggttggcttg catgaatgaa gccagagct cgcgggcat 4380  
 gagggctctg agctcgtcgc gaaagaggcg gaactgctgg cccacggcca tcttttctgg 4440  
 ggtgacgcag tagaagggtga gggggctccg ctcccagcga tcccagcgtg agcgcacggc 4500  
 gagatcgcga gcgagggcga ccagctcggg gtccccggag aatttcatga ccagcatgaa 4560  
 ggggacgcgc tgcttgccga aggaccccat ccagggtgtag gtttctacat cgtaggtgac 4620  
 aaagagccgc tccgtgcgag gatgagagcc gattgggaag aactggattt cctgccacca 4680  
 gttggtcgag tggtctgtga tgtgatgaaa gtagaaatcc cgccggcgaa ccgagcactc 4740  
 gtgctgatgc ttgtaaaagc gtccgcagta ctgcgagcgc tgcacgggct gtacctcatc 4800  
 cacgagatac acagcgcgct ccttgaggag gaacttcagg agtggcggcc ctggctggtg 4860  
 gttttcatgt tcgcctcgtt gggactcacc ctggggctcc tcgaggacgg agaggctgac 4920  
 gagcccgcgc gggagccagg tccagatttc ggcgcggcgg gggcggagag cgaaaacgag 4980  
 ggcgcgcagt tgggagctgt ccatggtgtc gcggagatcc aggtccgggg gcagggttct 5040  
 gaggttgacc tcgtagaggc ggggtgaggc gtgcttgaga tgcagatggt acttgatctc 5100  
 cacgggtgag ttggtggtcg tgtccacgca ttgcatgagc ccgtagctgc gcggggccac 5160  
 gaccgtgccg cgggtgcgctt ttagaagcgg tgtcgcggac gcgctcccgg cggcagcggc 5220  
 ggttccggcc ccgcgggcag tggcggtaga ggcacgtcgg cgtggcgctc gggcaggtcc 5280  
 cgggtgctgcg ccctgagagc gctggcgtgc gcgacgacgc ggcggttgac atcctggatc 5340

ES 2 663 688 T3

tgccgccttt	gcgtgaagac	cacgggcccc	gtgactttga	acctgaaaga	cagttcaaca	5400
gaatcaatct	cggcgtcatt	gacggcggcc	tgacgcagga	tctcttgac	gtcgcgccgag	5460
ttgtcctggt	aggcgatctc	ggacatgaac	tgctcgattt	cctcctcctg	gagatcgccg	5520
cggcccgcgc	gctctacggt	ggcggcaagg	tcattcgaga	tgcgacccat	gagctgcgag	5580
aaggcgccca	ggccgctctc	gttccagacg	cggctgtaaa	ccacgtcccc	gtcggcgtcg	5640
cgcgcgcgca	tgaccacctg	cgcgagggtg	agctccacgt	gccgcgtaaa	gacggcgtag	5700
ttgcgcaggc	gctggaagag	gtagttgagg	gtggtggcga	tgtgctcggt	gacgaagaag	5760
tacataatcc	agcggcgcag	gggcatttct	ctgatgtcgc	caatggcctc	cagcctttcc	5820
atggcctcgt	agaaatccac	ggcgaagttg	aaaaactggg	cgttgccggc	cgagaccgtg	5880
agctcgtctt	ccaggagcct	gatgagttcg	gcgatgggtg	cgcgcacctc	gcgctcgaaa	5940
tcccaggggg	cctcctcctc	ttcctcttct	tccatgacga	cctcttcttc	tatttcttcc	6000
tctggggggc	gtggtggtgg	cggggcccga	cgacgacggc	gacgcaccgg	gagacggctg	6060
acgaagcgct	cgatcatctc	cccgcggcgg	cgacgcatgg	tttcggtgac	ggcgcgaccc	6120
cgttcgcgag	gacgcagcgt	gaagacgccg	ccggtcatct	cccgtaatg	gggtgggtcc	6180
ccgttgggca	gcgatagggc	gctgacaatg	catcttatca	attgcggtgt	agggcacgtg	6240
agcgcgtcga	gatcgaccgg	atcggagaat	ctttcgagga	aagcgtctag	ccaatcgag	6300
tcgcaaggta	agctcaaaca	cgtagcagcc	ctgtggacgc	tgttagaatt	gcggttgctg	6360
atgatgtaat	tgaagtaggc	gtttttgagg	cggcggatgg	tggcgaggag	gaccaggtcc	6420
ttgggtccc	cttgcctggat	gcgagaccgc	tcggccatgc	cccaggcctg	gccctgacac	6480
cggctcaggt	tctttagta	gtcatgcatg	agcctctcga	tgtcatcact	ggcggaggcg	6540
gagtcttcca	tgccgggtgac	cccgcagccc	ctgaacggct	gcacgagcgc	caggtcggcg	6600
acgacgcgct	cggcagggat	ggcctggttc	acgcgggtga	gggtgtcctg	gaagtcgtcc	6660
atgtcgacga	agcggtggtg	ggcccctgtg	ttgatgggtg	aagtgcagtt	ggccataagc	6720
gaccagttga	cggctctcag	gccgggttgc	acgacctcgg	agtacctgag	ccgcgagaag	6780
gcgcgcgagt	cgaagacata	gtcgttgacg	gtgcgcacga	ggtactggta	tccgactaga	6840
aagtgcggcg	gcggctggcg	gtagagcggc	cagcgcctgg	tggccggcgc	gcccggggcc	6900
aggtcctcaa	gcatgagtcg	gtggtagccg	tagaggtagc	gggacatcca	ggtgatgccg	6960
gcggcgggtg	tggaggcgcg	cgggaactcg	cggacgcggt	tccagatggt	gcgcaggggc	7020
aggaaatagt	ccatggtcgg	cacggtctgg	ccggtgagac	gcgcgcagtc	attgatgctc	7080
tagaggcaaa	aacgaaagcg	gttgagcggg	ctcttcctcc	gtagcctggc	ggaacgcaaa	7140
cgggttaggc	cgcgtgtgta	ccccggttgc	agtcccctcg	aatcaggctg	gagccgcgac	7200
taacgtggta	ttggcactcc	cgtctcgacc	caagcccgat	agccgccagg	atacggcgga	7260

ES 2 663 688 T3

gagccctttt tgtcggccga ggggagtcgc tagacttgaa agcggccgaa aaccctgccg 7320  
ggtagtggct cgcgcccgta gtctggagaa gcatcgccag ggttgagtgc cggcagaacc 7380  
cggttcaagg acggccgcgg cgagcgggac ttggtcaccc cgccgattta aagaccaca 7440  
gccagccgac ttctccagtt acgggagcga gccccctttt ttctttttgc cagatgcatc 7500  
ccgtcctgcg ccaaatgcgt cccaccccc cggcgaccac cgcgaccgcg gccgtagcag 7560  
gcgccggcgc tagccagcca cagccacaga cagagatgga cttggaagag ggcgaagggc 7620  
tggcgagact gggggcgccg tccccggagc gacatccccg cgtgcagctg cagaaggacg 7680  
tgcgcccggc gtacgtgcct gcgcagaacc tgttcagggg cgcgagcggg gaggagcccg 7740  
aggagatgcg cgactgccgg tttcggggcg gcagggagct gcgcgagggc ctggaccgcc 7800  
agcgcgtgct gcgcgacgag gatttcgagc cgaacgagca gacggggatc agccccgcgc 7860  
gcgcgcacgt ggcggcggcc aacctggtga cagcctacga gcagacggtg aagcaggaac 7920  
gcaactttca aaagagtttc aacaaccacg tgcgcacct gatcgcgcgc gaggaggtgg 7980  
ccctgggcct gatgcacctg tgggacctgg cggaggccat tgtgcagaac ccggacagca 8040  
agcctctgac ggcacaactg ttctctggtg tgcagcacag cagggacaac gaggcgttca 8100  
gggagggcgt gctaaacatc gccgagcccg agggccgctg gctgctggag ctgatcaaca 8160  
tcttgcaaag catcgtagtg caggagcgcga gcctgagctt ggccgagaag gtggcggcga 8220  
tcaactactc ggtgctaagc ctgggcaagt tttacgcgcg caagatttac aagacgccgt 8280  
acgtgcccat agacaaggag gtgaaaatag acagctttta catgcgcatg gcgctcaagg 8340  
tgctgacgct gagcgcgac ctgggcgtgt accgcaacga ccgcatccac aaggccgtga 8400  
gcacgagccg gcggcgcgag ctgagcgacc gcgagctgat gctaagcctg cgccgggcgc 8460  
tggtaggtgg cgccgcggc ggcgaggagt cctacttcga catgggggcg gacctgcatt 8520  
ggcagccgag ccggcgcgcc ttggaggccg cctacggtcc agaggacttg gatgaggatg 8580  
aggaagagga ggaggatgca cccgttgccg ggtactgacg cctccgtgat gtgtttttag 8640  
atgtcccagc agcaagcccc ggacccccgc ataagggcgg cgctgcaaag ccagccgtcc 8700  
ggtctagcat cggacgactg ggaggccgcg atgcaacgca tcatggcctt gacgacccgc 8760  
aaccocgagt ccttttagaca acagccgcag gccaacagac tttcgacat tctggaggcg 8820  
gtggtcccct ctoggaccaa ccccacgcac gagaaggtgc tggcgatcgt gaacgcgctg 8880  
gcggagaaca aggctattcg tcccgacgag gctgggctgg tatacaacgc cctgctggag 8940  
cgcgtgggcc gctacaacag cacgaacgtg cagtccaacc tggaccggct ggtgacggac 9000  
gtgcgcgagg ccgtggcgca gcgcgagcgg ttcaagaacg agggcctggg ctcgctggtg 9060  
gcgctgaacg ccttctggc gacgcagccg gcgaacgtgc cgcgcgggca ggacgattat 9120

ES 2 663 688 T3

accaacttta tcagcgcgct gcggctgatg gtgaccgagg ttccccagag cgaggtgtac 9180  
 cagtcggggcc cggactactt tttccagact agcagacagg gcctgcagac ggtgaacctg 9240  
 agccaggctt tcaagaacct gcgcgggctg tggggcgtgc aggcgcccgt gggcgaccgg 9300  
 tcgacgggtga gcagcttget gacgcccac tcgcggtgc tgctgctgct gatcgcgcc 9360  
 ttcaccgaca gcggcagcgt gaaccgcaac tcgtacctgg gtcacctgct gacgctgtac 9420  
 cgcgaggcca taggccaggc acaggtggac gagcagacct tccaggagat cactagtgt 9480  
 agccgcgcgc tgggtcagaa cgacaccgac agtctgaggg ccacctgaa cttcttgctg 9540  
 accaatagac agcagaagat cccggcgcag tatgctgctg cggccgagga ggagcgcac 9600  
 ctgagatatg tgcagcagag cgtagggctg tttctgatgc aggagggggc cccccagc 9660  
 gccgcgctgg acatgaccgc gcgcaacatg gaacctagca tgtacgccgc caaccggccg 9720  
 tttatcaata agctgatgga ctacctgac cgcgcggcgt ccatgaactc ggactacttt 9780  
 accaatgcca ttttgaacc gcactggctc ccgccgccgg gttctacac gggcgagtac 9840  
 gacatgcctg accccaacga cgggtttttg tgggacgacg tggacagcgc ggtgttctca 9900  
 ccgaccttgc aaaagcgcga ggaggcgggtg cgcacgcccg cgagcgaggg cgcggtgggt 9960  
 cggagcccct ttcctagctt agggagtttg catagcttgc cgggctcggg gaacagcggc 10020  
 agggtgagcc ggccgcgctt gctgggcgag gacgagtacc taaacgactc gctgctgcag 10080  
 ccgccgcggg tcaagaacgc catggccaat aacgggatag agagtctggt ggacaaactg 10140  
 aaccgctgga agacctacgc tcaggacctt agggagcctg cgcgccgcc gcggcgacag 10200  
 cgcacgacc ggcagcgggg cctggtgtgg gacgacgagg actcggccga cgatagcagc 10260  
 gtgttgact tgggcgggag cggtggggtc aaccggttcg cgcactgca gcccactg 10320  
 gggcgacgga tgttttgaat gcaaaataaa actcaccaag gccatagcgt gcgttctctt 10380  
 ccttgttaga gatgaggcgt gcggtggtgt cttcctctcc tcctccctcg tacgagagcg 10440  
 tgatggcgca ggcgacctg gaggtccgt ttgtgcctcc gcggtatatg gtcctacgg 10500  
 agggcagaaa cagcattcgt tactcagagc tggtccgct gtacgacacc actcgcgtgt 10560  
 acttggtgga caacaagtcg gcggacatcg cttccctgaa ctaccaaaac gaccacagca 10620  
 actttctgac cacggtggtg caaaacaacg atttcaccct cgcgaggt agcacgcaga 10680  
 cgataaattt tgacgagcgg tcgcggtggg gcggtgatct gaagaccatt ctgcacacca 10740  
 acatgcccaa tgtgaacgag tacatgttta ccagcaagtt taaggcgcgg gtgatggtgg 10800  
 ctaggaaaca cccacagggg gtagaagcaa cagatttaag caaggatata ttagagtacc 10860  
 agtggtttga gttaccctg cccgagggca acttttccga gacctgacc atagacctga 10920  
 tgaacaacgc catcttgaa aactacttgc aagtggggcg gcaaaatggc gtgctggaga 10980  
 gcgatatcgg agtcaagttt gacagcagga atttcaagct gggctgggac cccgtgacca 11040

ES 2 663 688 T3

agctggtgat gccaggggtc tacacctatg aggccttcca cccggacgtg gtgctgctgc 11100  
 ctggctgogg ggtggacttc accgagagcc gcctaagcaa ccttctgggc attcgcaaga 11160  
 agcaaccttt ccaagagggc ttcagaatca tgtatgagga tctcgaaggg ggcaacattc 11220  
 ccgcacttct gaatgtgacc aagtacctgg aaagcaagaa gaagctagag gagaatgccg 11280  
 ctaaggctaa tggctctgca agaggagaca gtagtgtctc aagagaggtg gaaaaggcag 11340  
 ctgaaaaaga gcttgtcatt gagcccatca agcaagatga tagcaagaga agttacaacc 11400  
 tcattgaggg taccatgac accctgtacc gaagctggta cctgtcctat acctacgggg 11460  
 accccgagaa ggggggtgcag tcgtggacgc tgctcaccac cccggacggt cactgcggcg 11520  
 cggagcaagt ctactggtcg ctgccggacc tcatgcaaga ccccgtcacc ttccgctcta 11580  
 ccagcaagt cagcaactac cccgtggtcg gcgccgagct catgcctttc cgcgccaaga 11640  
 gcttttaciaa cgacctcgcc gtctactccc agctcatccg cagctacacc tccctcacc 11700  
 agtcttcaa ccgcttcccc gacaaccaga tctctgccc cccgcccggc ccaccatca 11760  
 ccaccgtcag tgaaaacgtg cctgctctca cagatcacgg gacgctaccg ctgcgagca 11820  
 gtatccggcg agtccagcga gtgaccgtca ctgacgcccg tcgcccacc tgtccctacg 11880  
 tctacaaggc cctgggcata gtccgcccgc gcgtgctttc cagtcgcacc ttctaaaaaa 11940  
 tgtctattct catctcgccc agcaataaca ccggctgggg tcttactagg cccagcacca 12000  
 tgtacggagg agccaagaaa cgctcccagc agcaccocgt ccgcgctccg gccactttc 12060  
 gcgctccctg gggcgcatac aagcgcgggc ggacttccac cgcgcccgcc gtgcgacca 12120  
 ccgtcgacga cgteatcgac tcggtggtcg ccgatgcgcg caactatacc cccgccccct 12180  
 ccaccgtgga cgcggtcatt gacagcgtgg tggccgacgc gcgcgactat gccagacgca 12240  
 agagccggcg gcgacggatc gccagggccc accggagcac gcccgccatg cgcgccgccc 12300  
 gggctctgct gcgcccggcc agacgcacgg gccgcccggc catgatgcga gccgcccggc 12360  
 gcgctgccac tgcaccacc cccgcaggca ggactcgcag acgagcggcc gctgccgccc 12420  
 ccgcccgat ctctagcatg accagacca ggcgcccga cgtgtactgg gtgcccgact 12480  
 ccgtcacggg cgtgcccgtg cccgtgcgca ctcgtcctcc tcgtccctga tctaattgctt 12540  
 gtgtcctccc ccgcaagcga cgatgtcaaa gcgcaaaatc aaggaggaga tgctccaggt 12600  
 cgtgccccg gagatttacg gacccccgga ccagaaacc cgcaaatca agcgggttaa 12660  
 aaaaaaggat gaggtggacg agggggcagt agagtttgtg cgcgagttcg ctccgcccg 12720  
 gcgctaaat tggaaggggc gcagggtgca gcgtgtgttg cggcccggca cggcgggtgt 12780  
 gttcacgccc ggcgagcggc cctcggctcag gagcaagcgt agctatgacg aggtgtacgg 12840  
 cgacgacgac atcctggacc aggcggcgga gcgggggggc gagttcgctt acgggaagcg 12900

ES 2 663 688 T3

gtcgcgcgaa gaggagctga tctcgctgcc gctggacgaa agcaacccca cgccgagcct 12960  
 gaagcccgtg accctgcagc aggtgctgcc ccaggcgggtg ctgctgccga gccgcgggggt 13020  
 taagcgcgag ggcgagagca tgtaccogac catgcagatc atggtgccc aagcgcggcg 13080  
 cgtggaggac gtgctggaca ccgtgaaaat ggatgtggag cccgaggtca aggtgcgccc 13140  
 catcaagcag gtggcgccgg gcctgggogt gcaaaccgtg gacattcaga tccccaccga 13200  
 catggatgtc gacaaaaaac cctcgaccag catcgagggtg caaaccgacc cctggctccc 13260  
 agcctccacc gctaccgccc ccacggccac cgagcctccc aggaggcgaa gatggggccc 13320  
 tgccaaccgg ctgatgccc actacgtggt gcatccttcc atcatcccga cgccgggcta 13380  
 ccgcgccacc cggactacg ccagccgcag gcgccagcc agtaaacgcc gccgcccac 13440  
 cgccaccgca cgccgtctgg cccccggcg cgtgcgcccgtg tgaccacgc gccggggccc 13500  
 ctcgctcgtt ctgcccaccg tgcgctacca ccccagcctc cttaaatccg tgtgctgtga 13560  
 tactgttgca gagagatggc tctcacttgc cgctgcgca tccccgtccc gaattaccga 13620  
 ggaagatccc gccgcaggag aggcattggc ggcagtggtc tgaaccgccc ccggcggcg 13680  
 gccatgcgca ggcgcctgag tggcggcttt ctgcccgcgc tcatcccac aatcgccgca 13740  
 gccatcggca cgatcccggg catagcttcc gttgcgctgc aggcgtcgca gcgcccgtga 13800  
 tgtgcgaata aagcctcttt agactctgac acacctggtc ctgtatattt ttagaatgga 13860  
 agacatcaat ttgctgctcc tggctccgca gcacggcacg cggccgttca tgggcacctg 13920  
 gaacgagatc ggcaccagcc agctgaacgg gggcgccttc aattggagca gtgtctggag 13980  
 cgggcttaa aatttcggct cgacgctccg gacctatggg aacaaggcct ggaatagtag 14040  
 cactgggcag ttgttaaggg aaaagctcaa agaccagaac ttccagcaa aggtggtgga 14100  
 cgggctggcc tcgggcatta acggggtggt ggacatcgca aaccagggcc gtgcagcgcg 14160  
 agataaacia ccgctggac ccgcccggc ccacggtggt ggagatgga gatgcaactc 14220  
 ctccgcccgc caagggcgag aagcgaccgc ggcccagcgc ggaggagacg atcctgcagg 14280  
 tggacgagcc gccctcgtac gaggaggccg taaaggccgg catgcccacc acgcccacca 14340  
 tcgcccact gcccacgggt gtaatgaaac ccgccaccct tgacctgcct ccaccacca 14400  
 cgcccgtccc accgaaggca gctccggtag tgcagcccc tccggtggcg accgcccgtc 14460  
 gccgctccc cgcccggc caggccaaa actggcaaag cacgctgcac agtattgtgg 14520  
 gcctgggagt gaaaagtctg aagcgccgcc gatgctattg aaagagagga aggaagacac 14580  
 taaagggaga gcttaacttg tatgtgcctt accgccagag aacgcgcaa gatggccacc 14640  
 ccctcgatga tgccgcagtg ggcgtacatg cacatcgccg ggcaggacgc ctoggagtac 14700  
 ctgagcccgg gtctggtgca gtttgcccgc gccaccgaca cgtacttcag cctgggcaac 14760  
 aagtttagga accccacggt gggcccaacc cacgatgtga ccacggaccg gtcccagcgt 14820

ES 2 663 688 T3

ctgacgctgc gcttcgtgcc cgtggatcgc gaggacacca cgtactcgtc caaggcgcgc 14880  
 ttcactctgg ccgtgggoga caaccgggtg ctagacatgg ccagcactta ctttgacatc 14940  
 cgcggcggttc tggaccgcgg ccccagcttc aaaccctact cgggcacggc ttacaacagc 15000  
 ctggccccc aaggcgcccc caattccagt cagtgggatg ctcaagaaaa aaatggacaa 15060  
 ggaggaaatg acatggttac caaaactcac acatttggcg tggctgctat gggaggaaca 15120  
 aatattacaa accagggttt gtttaattgga actgaagaaa cagccgataa tcctccaaag 15180  
 gaaatctttg cagacaaatt attccagcca gaacctcaag taggagagga aaactggcaa 15240  
 gacagcaatg cattctatgg aggcagggct cttaagaagg aaactaaaat gaaacatgc 15300  
 tatggatctt atgctagacc aacaaacaca agtggcggac aggctaagct taaaactggt 15360  
 gacaatatcg atcctaccaa ggatttcgac atagatcttg ctttcttcga tactcctggc 15420  
 ggaaatcctc cagcaggtgg tagtggaacg gaagaataca aagcagatat tgttatgtac 15480  
 actgaaaatg tcaaccttga aacacctgac actcatgtgg tgtacaaacc agccaaagag 15540  
 gatgaaagtt ctcaggccaa cttggttcag cagtccatgc ccaacagacc caactacatt 15600  
 ggcttcagag acaatthttgt ggggctcatg tattacaaca gcactggcaa catgggagtg 15660  
 ctggctggtc aggcctctca gttgaatgct gtggtggact tgcaagacag aaacacagag 15720  
 ctgtcttacc agctcttgct agattctctg ggtgacagaa ccagatactt tagcatgtgg 15780  
 aactctgcgg tggacagcta tgatccagat gtcagaatca ttgaaaatca cgggtgtggaa 15840  
 gatgagcttc caaactattg ctttccattg gatggctctg gtaccaatgc tgcctaccaa 15900  
 ggtgtaaagg ttcaagatgg tgaagacggg gataaagaaa ctgaatggga aaaagatacc 15960  
 aaagtgcag atcgtaacca actgtgcaag ggtaacatct tcgccatgga gatcaacctc 16020  
 caggccaacc tgtggaagag ttttctgtac tcgaacgtgg ccctgtacct gcccgactcc 16080  
 tacaagtaca cgcggccaa catcacgctg cccgccaaaca ccaacaccta cgagtacatg 16140  
 aacggccgcg tggtagcccc ctcgctggtg gacgcatacg tcaacatcgg tgcgcgctgg 16200  
 tcgctggacc ccatggacaa cgtcaacccc ttcaaccacc accgcaacgc gggcctgcgc 16260  
 tacogctoca tgcttctcgg caacggccgc tacgtgcctt tccacatcca agtgccccaa 16320  
 aagttctttg ccattaagaa cctgctcctg ctccccggct cctacaccta cgagtggaac 16380  
 ttccgcaagg atgtcaacat gatcctgcag agttccctcg gaaacgacct gcgcgtcgac 16440  
 ggcgcctccg tgcgcttcga cagcgtcaac ctctacgcta ccttcttccc catggcgcac 16500  
 aacaccgcct ccaccctgga agccatgctg cgcaacgaca ccaacgacca gtcctttaac 16560  
 gactacctct cggccgcca catgctctac cccataccgg ccaaggccac caacgtgccc 16620  
 atctccatcc cctcgcgcaa ctgggctgcc ttccgcggct ggagtttcac ccggctcaag 16680

ES 2 663 688 T3

accaaggaaa ctcttccct tggctcgggt ttcgaccct actttgtcta ctogggctcc 16740  
 atcccctacc tcgacgggac cttctacctc aaccacacct tcaaaaaggt gtccattatg 16800  
 ttcgactcct cggtcagctg gcccggaac gaccggctgc tcacgccgaa tgagttcgag 16860  
 atcaagcgca gcgtcgacgg ggagggtac aacgtggccc aatgcaacat aaccaaggac 16920  
 tggttcctcg tccagatgct ctcccactac aacatcggct accagggtt ccacgtgccc 16980  
 gagggtaca aggaccgat gtactccttt ttccgcaact tccagcccat gaggaggcag 17040  
 gtggtggatg agatcaacta caaggactac aaggccgtca cctgccctt ccagcacaac 17100  
 aactctggct tcaccggcta cctcgcacc accatgcgtc aggggcagcc ttaccccgcc 17160  
 aacttccctt acccgctcat cggctccacc gcagtcccct ccgtcaccca gaaaaagttc 17220  
 ctctcgaca gggcatgtg gcgcatcccc ttctccagca acttcatgtc catgggtgcc 17280  
 ctaccgacc tgggtcagaa catgctctat gccaaactcgg ccacgcgct cgacatgacc 17340  
 ttcgaggtgg accccatgga tgagcccacc ctctctatc ttctcttoga agttttcgac 17400  
 gtggtcagag tgcaccagcc gcaccgggc gtcacgagg ccgtctacct gcgcacaccc 17460  
 ttctccgccg gcaacgccac cacctaagca tgagcggttc cagcgaacga gaactcggg 17520  
 ccacgtgcg cgacctgggc tgcgggccct actttttggg caccacgac aagcgttcc 17580  
 cgggcttct agccggcgac aagctggcct gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga 17640  
 ccggaggcgt gcaactggct gccttcgggt ggaaccgcg ctcgcgacc tgctacatgt 17700  
 tcgaccctt tgggttctcg gaccgccggc tcaagcagat ttacagctt gagtacgagg 17760  
 ccacgtgcg ccgaagcgcc ctggcctcct cgcccgacc ctgtctcagc ctogaacagt 17820  
 ccaccagac cgtgcagggg ccgactccg ccgcctgcgg actttttgt tgcatgttct 17880  
 tgcatgcgtt cgtgcaactg ccgaccgac ccacggcgg aaacccacc atgaacttgc 17940  
 tgacgggggt gcccaacggc atgctacaat cgccacagg gctgcccacc ctccggcgca 18000  
 accaggagga gctctaccgc ttctcgggc gccactcccc ttacttccga tcccaccgcg 18060  
 ccgccatcga acacgccacc gcttttgaca aaatgaaaca actgcgtgta tctcaataaa 18120  
 cagcactttt tattttacat gcaactggagt atatgcaagt tatttaaaag tcgaaggggt 18180  
 tctcgcgctc gtcgttgtgc gccgcgctgg ggaggccac gttgcggtac tggacttgg 18240  
 aaagccactt gaactcgggg atcaccagtt tgggactgg ggtctcgggg aaggtctcgc 18300  
 tccacatgcg ccggctcatc tgcagggcgc ccagcatgtc agggccggag atcttgaat 18360  
 cacagttggg gccggtgctc tgcgcgcgag agttgcggta cacggggtt cagcactgga 18420  
 acaccatcag actgggttac ttcacactgg caagcacgct cttgtcgtc atctgatcct 18480  
 tgtccaggtc ctggcgctt ctcaggccga acggggtcat cttgcacagc tggcggccca 18540  
 ggaagggcac gctctgaggc ttgtggttac actcgcagt cagggcatc agcatcatcc 18600



ES 2 663 688 T3

ccgcgcgcgc ctgcatattc gggtagaggg ccttgacgaa ggccgcgatc tgcttgaaag 18660  
 cttgctgggc cttggccccc tcgctgaaga acagaccgca gctcttcccg ctgaactggt 18720  
 tattcccgca ccggcatca tgcacgcagc agcgcgcgctc atggctggtc agttgcacca 18780  
 cgctccgtcc ccagcgggtc tgggtcacct tagccttgct gggctgctcc ttcagcgcgc 18840  
 gctgtccggtt ctgctgggtc acatccatct ccaccacgtg gtccttgtga atcatcaccg 18900  
 ttocatgcag acacttgagc tgaccttcca cctcgggtgca gccgtgatcc cacaggacgc 18960  
 agccgggtgca ctcccaattc ttgtgcgcga tcccgtgtg gctgaaaatg taaccttgca 19020  
 acaggcgacc cataatggtg ctaaagtatt tctgggtggt gaatgtcagt tgcacccgc 19080  
 gggcctcctc gttcatccag gtctggcaca tcttctggaa gatctcggtc tgctccggca 19140  
 tgagcttgta agcatcgcgc aagccgctgt cgacgcggta gcgttccatc agcacgttca 19200  
 tggtatccat gcccttctcc catgacgaga ccagaggcag actcaggggg ttgcgcacgt 19260  
 tcaggacacc aggggtcgcg ggctcgcgca tgcgttttcc gtccttgcct tcttcaaca 19320  
 gaaccggagg ctggctgaat cccactccca cgatcacggc gtccttccctgg ggcacctctt 19380  
 cgtcggggtc taccttggtc acatgcttgg tcttctggc ttgcttctt tttggagggc 19440  
 tgtccacggg gaccacgtcc tctcgggaag acccggagcc caccgcgtga tactttcggc 19500  
 gcttgggtggg cagaggagggt ggcggcggcg aggggtcct ctcctgctcc ggcggatagc 19560  
 gcgcgcaccc gtggcccccgg ggcggagtggt cctctcgcct catgaaccgg cgcacgtcct 19620  
 gactgccgcc ggccattggt tcttagggga agatggagga gcagccgcgt aagcaggagc 19680  
 aggaggagga cttaaccacc cacgagcaac ccaaaatcga gcaggacctg ggcttcaag 19740  
 agccggctcg tctaaaacc ccacaggatg aacaggagca cgagcaagac gcaggccagg 19800  
 aggagaccga cgctgggctc gagcatggct acctgggagg agaggaggat gtgctgctaa 19860  
 aacacctgca gcgccagtcc ctcatcctcc gggacgcctt ggccgaccgg agcgaaaccc 19920  
 ccctcagcgt cgaggagctg tgtcgggcct acgagctcaa cctcttctcg ccgcgcgtgc 19980  
 cccccaaacg ccagcccaac ggcacctgcg agcccaaccc gcgtctcaac ttctatcccg 20040  
 tctttggggt ccccgaggcc cttgccacct atcacatctt tttcaagaac caaaagatcc 20100  
 ccatctcctg tcgcgccaat cgcactcgcg ccgacgcgct cctcgcctcg gggcccggcg 20160  
 cggcataacc tgatatcgtt tccctggaag aggtgcccga gatcttcgaa gggctcggtc 20220  
 gggacgagac gcgcgcggca aacgctctga aagaaacagc agaggaagag ggttactacta 20280  
 gcgccctggt agagttggaa ggcgacaacg ccaggctggc cgtgcttaag cgcagcgtcg 20340  
 agctcaccga tttgcctac cccgcgctca acctcccgcc caaggtcatg cgtcgcacatca 20400  
 tggatcagct catcatgccc cacatcgagg cccttgatga aagtcaggaa cagcgcctccg 20460

ES 2 663 688 T3

agaacgcca gcccggtgtc agcgacgaga tgctcgcgcg ctggctcggg acccgcgacc 20520  
 cccaggccct ggagcagcgg cgcaagctca tgctggccgt ggtcctggtc acccttgagc 20580  
 tcgaatgcat gcgccgcttt tttaccgacc ccgagaccct gcgcaaggtc gaggagaccc 20640  
 tgcactacac tttcagacac ggtttcgtca ggcaggcctg caagatctcc aacgtggagc 20700  
 tgaccaacct ggtctcctgc ctggggatcc tacacgagaa ccgcttgga cagaccgtgc 20760  
 tccactctac cctgaagggc gaggcgccggc gggactacat ccgcgactgc gtctttctct 20820  
 ttctctgcca cacatggcaa gcggccatgg gcgtgtggca gcagtgtctc gaggacgaga 20880  
 acctgaagga gctggacaag cttcttgcta gaaacctta aaagctgtgg acgggcttcg 20940  
 acgagcgcac cgtcgcctcg gacctggccg agatcgtctt ccccgagcgc ctgaggcaga 21000  
 cgctgaaagg agggctgccc gacttcatga gccagagcat gttgcaaac taccgcactt 21060  
 tcattctcga gcgatctggg atgctgcccg ccacctgcaa cgccttcccc tccgactttg 21120  
 tcccgtgag ctaccgagag tgtccccgc cgctgtggag cactgctac ctcttgacgc 21180  
 tggccaacta cattgccac cactcggatg tgatcgagga cgtgagcggc gaggggctgc 21240  
 tcgagtcca ctgtcgtgc aacctatgct ccccgaccg ctccctggtc tgcaaccccc 21300  
 agctactgag cgagaccag gtcacggta cctttgagct gcaaggtccg caggagtcca 21360  
 ccgctccgct gaaactcac ccggggttgt ggacttccgc gtacctgccc aaatttgtag 21420  
 ccgaggacta ctacgccat gagataaagt tcttcgagga ccaatcgcgt ccgagcacg 21480  
 cggatctcac ggctcgtgc atcaccagc gcgcgatcct cgcceaattg cacgccatcc 21540  
 aaaaatccc ccaagagttt cttctgaaaa agggtagagg ggtctacctg gacccccaga 21600  
 cggcgaggt gctcaacccg ggtctcccc agcatgccga ggaagaagca ggagccgcta 21660  
 gtggaggaga tggaagaaga atgggacagc caggcagagg aggacgaatg ggaggaggag 21720  
 acagaggagg aagacttga agaggtgga gaggagcagg caacagagca gcccgtcgcc 21780  
 gcaccatccg cgcggcagc ccctccggtc acggatacaa cctccgcagc tccggccaag 21840  
 cctcctcgta gatgggatcg agtgaagggt gacggtaagc acgagcgaca gggctaccga 21900  
 tcatggaggg ccacaaaagc cgcgatcatc gcctgcttgc aagactgagg ggggaacatc 21960  
 gctttcgccc gccgctacct gctcttcac cgcgggggtga acatcccccg caacgtggtg 22020  
 cactactacc gtcaccttca cagctaagaa aaagcaagtc aaaggagtgc ccggaggagg 22080  
 aggcctgagg atcgcggcga acgagccctt gaccaccagg gagctgagga accggatctt 22140  
 cccactctt tatgccattt ttcagcaaag tcgaggtcag cagcaagagc tcaaagtaaa 22200  
 aaaccggtct ctgcgctcgc tcaccgcag ttgcttgtag cacaaaaacg aagatcagct 22260  
 gcagcgcact ctgaagacg ccgaggctct gttccacaag tactgcgcgc tgactcttaa 22320  
 agactaaggc gcgccaccc ggaaaaaagg cgggaattac ctcatcgcca ccatgagcaa 22380

ES 2 663 688 T3

ggagattccc accccttaca tgtggagcta tcagccccag atgggcctgg ccgcggggcgc 22440  
 ctcccaggac tactccaccc gcatgaactg gcttagtgcc ggcccctcga tgatctcacg 22500  
 ggtcaacggg gtccgtaacc atcgaaacca gatattggtg cagcaggcgg cggtcacctc 22560  
 cacgcccagg gcaaagctca acccgcgtaa ttggccctcc accctggtgt atcaggaaat 22620  
 ccccgggccg actaccgtac tacttccgcg tgacgcactg gccgaagtcc gcatgactaa 22680  
 ctcaagggtc cagctggccg gcggcgcttc ccggtgcccg ctccgcccac aatcgggtat 22740  
 aaaaacccctg gtgatccgag gcagaggcac acagctcaac gacgagttgg tgagctctta 22800  
 caatcgtctg cgaccggacg gagtgttcca actagccgga gccgggagat cgtccttcac 22860  
 tcccaaccag gcctacctga ccttgcaagag cagctcttcg gagcctcgct cgggaggcat 22920  
 cggaaaccac cagttcgtgg aggagtttgt gccctcggtc tacttcaacc ccttctcggg 22980  
 ctogccaggc ctctaccggg acgagtttat accgaacttc gacgcagtga gagaagcggg 23040  
 ggacggctac gactgaagct tgttgattaa aagcccagaa accaatcaga cccttcctca 23100  
 tttccccatc ccaatactca taagaataaa tcattggaat taatcattca ataaagatca 23160  
 ctacttgaa atctgaaagt atgtctctgg tgtagttgct cagcaacacc tcggtaccct 23220  
 cctcccagct ctggtactcc agtccccggc gggcggcgaa cttcctccac accttgaaag 23280  
 ggatgtcaaa gaggtccgg gtggaagatg acttcaaccc cgtctacccc tatggctacg 23340  
 cgcggaatca gaatatcccc ttctcactc cccctttgt ctctccgat ggattcaaaa 23400  
 acttcccccc tggggtactg tcaactcaaac tggctgatcc aatcaccatt accaatgggg 23460  
 atgtatccct caaggtggga ggtggtctca ctttgcaaga tgggaagccta actgtaaacc 23520  
 ctaaggctcc actgcaagtt aatactgata aaaaacttga gcttgcatat gataatccat 23580  
 ttgaaagtag tgctaataaa cttagtttaa aagtaggaca tggattaaaa gtattagatg 23640  
 aaaaaagtgc tgcgggggta aaagatttaa ttggcaaact tgtgggttta acaggaaaag 23700  
 gaataggcac tgaaaattta gaaaatacag atggtagcag cagaggaatt ggtataaatg 23760  
 taagagcaag agaagggttg acatttgaca atgatggata cttggtagca tggaaaccaa 23820  
 agtatgacac ggcacactt tggacaacac cagacacatc tccaaactgc acaattgctc 23880  
 aagataagga ctctaaactc actttggtac ttacaaagtg tggaaagtcaa atattagcta 23940  
 atgtgtcttt gattgtggtc gcaggaaagt accacatcat aaataataag acaaatccaa 24000  
 aaataaaaag ttttactatt aaactgctat ttaataagaa cggagtgctt ttagacaact 24060  
 caaatcttgg aaaagcttat tggaaactta gaagtggaaa ttccaatggt tcgacagctt 24120  
 atgaaaaagc aattggtttt atgcctaatt tggtagcgta tccaaaaccc agtaattcta 24180  
 aaaaatatgc aagagacata gtttatggaa ctatatatct tgggtgaaaa cctgatcagc 24240

ES 2 663 688 T3

cagcagtcac taaaactacc ttttaaccaag aaactggatg tgaatactct atcacattta 24300  
 acttttagttg gtccaaaacc tatgaaaatg ttgaatttga aaccacctct tttaccttct 24360  
 cctatattgc ccaagaatga aagaccaata aacgtgtttt tcatttgaaa ttttcatgta 24420  
 tctttattga tttttacacc agcacgagta gacagtctcc caccaccagc ccattttaca 24480  
 gtgtacacgg ttctctcagc acgggtagcc ttaaataagg aaatattctc attagtgcgg 24540  
 gaattggact tggggtctat aatccacaca gtttcctggc gagccaaacg ggggtcgggtg 24600  
 attgaaataa agccgtcctc tgaaaagtca tccaagcggg cctcacagtc caaggtcaca 24660  
 gtctggtgga acgagaagaa cgcacagatt catactcgga aacaggatg ggtctgtgcc 24720  
 tctccatcag cgccctcagc agtctctgcc gccggggctc ggtgcggctg ctgcaaatgg 24780  
 gatcgggatc acaagtctct ctgactatga tcccaacagc cttcagcatc agtctcctgg 24840  
 tgcgacgggc acagcaccgc atcctgatct ctgccatggt ctcacagtaa gtgcagcaca 24900  
 taatcaccat gttattcagc agcccataat tcagggcgct ccagccaaag ctcatggttg 24960  
 gaatgatgga acccacgtga ccatcgtacc agatgcgaca gtatatcaga tgcctgcccc 25020  
 tcatgaacac actgcccatg tacatgatct ctttgggcat gtttctgttt acaatctggc 25080  
 ggtaccaggg gaagcgtctg ttgaacatgc acccgtaaag gactctcctg aaccacacgg 25140  
 ccagcagggg gcctcccgcc cgacactgca gggagccagg ggatgaacag tggcaatgca 25200  
 ggatccagcg ctcgtaccgg ctcaccatth gagctcttac caagtccagg gttagcggggc 25260  
 acaggcacac tgacatacat ctttttaaaa tttttatttc ctctgtggtg aggatcatat 25320  
 cccagggggc tggaaactct tggagcaggg taaagccagc agcacatggt aatccacgga 25380  
 cagaacttac attatgataa tctgcatgat cacaatcggg caacagggga tgttgttcag 25440  
 tcagtgaagc cctggtttcc tcatcagatc gtggtaaacg ggccctgcga tatggatgat 25500  
 ggcggagcga gctggattga atctcggttt gcattgtagt ggattctctt gcgtacctg 25560  
 tcgtacttct gccagcagaa atgggccctt gaacagcata taccctcct acggccgtcc 25620  
 tttcgtgct gccgctcagt catccaacta aagtacatcc attctcgaag attctggaga 25680  
 agttcctctg catctgataa aataaaaaac cgtccatgc gaattcccct catcacatca 25740  
 gccaggactc tgtaggcat ccccatccag ttaatgctgc cttgtctatc attcagaggg 25800  
 ggcgggtggca ggactggaag aaccatthtt attccaaacg gtctcgaagg acgataaagt 25860  
 gcaagtcacg caggtgacag cgttcccctc cgctgtgctg gtggaacag acagccaggt 25920  
 caaaaccac tctatthttca agtgctcga cgtggcttc gagcagtgcc tctacgcgca 25980  
 catccagcat aagaatcaca ttaaaggctg gccctccatc gatttcatca atcatcaggt 26040  
 tacattcctg caccatcccc aggtaattct ctttttcca gccttgatt atctctaca 26100  
 attggtggtg taagtccact ccgcacatgt ggaaaagctc ccacagtgcc cctccactt 26160

ES 2 663 688 T3

tcataatcag gcagacctc ataatagaaa cagatcctgc tgctccacca cctgcagcgt 26220  
 gttcaaaaaca acaagattca ataaggttct gccctccgcc ctgagctcgc gcctcaatgt 26280  
 cagctgcaaa aagtcaacta agtcctgggc cactacagct gacaattcag agccagggct 26340  
 aagcgtggga ctggcaagcg taagggaaaa ctttaatgct ccaaagctag cacccaaaaa 26400  
 ctgcatgctg gaataagctc tctttgtgtc tccggtgatg ccttccaaaa tgtgagtgat 26460  
 aaagcgtggt agtttttctt taatcatttg cgtaatagaa aagtcctcta aataagtcac 26520  
 taggacocca gggaccacaa tgtggtagct tacaccgcgt cgctgaagca tggttagtag 26580  
 agatgagagt ctgaaaaaca gaaagcatgc actaaactaa ggtggctatt ttcactgaag 26640  
 gaaaaatcac tctctccagc agcagggtag cactgggtg gcccttgccg acatacaaaa 26700  
 atcggctcgt gtgattaana agcagcacag taagttcctg tcttcttccg gcaaaaatca 26760  
 catcagactg ggtagtatg tccctggcat ggtagtcatt caaggccata aatctgcctt 26820  
 gatatccagt aggaaccagc aactcactt ttaggtgaag caataccacc ccatgcccag 26880  
 gaatgtggaa agattcaggg caaaaaaatt atatctattg ctagcccctt cctggacggg 26940  
 agcaatccct ccaggactat ctataaaagc atacagagat tcagccatag cttagcccgc 27000  
 ttaccagtag acagaaagca cagcagtaca agcgccaaca gcagcaactg actaccact 27060  
 gaccagctc cctattttaa ggcaccttac actgacgtaa tgaccaaagg tctaaaaacc 27120  
 ccgcaaaaaa aaacacacac gccctgggtg tttttcacia aaacacttcc gcgttctcac 27180  
 ttctcgtat cgattttgtg actcaacttc cgggttccca cgttacgtca cttctgcctt 27240  
 tacatgtaac ttggccgtat ggcgccatct tgcccacgct caaaatggct ttcattgaccg 27300  
 gccacgcctc cgcgcgggc gttagccgtg cgtcgtgacg ttatttgcat caccgcttct 27360  
 cgtccaatca gcgttggtc cgccecaaaa ccgttaaaat tcaaaagctc atttgcatat 27420  
 taacttttgt ttactttgtg gggatatatta ttagatagtt aattaaggat gcatgtttaa 27480  
 actcgacagc gacacacttg catcggatgc agcccgggta acgtgccggc acggcctggg 27540  
 taaccaggta ttttgtccac ataaccgtgc gcaaaatggt gtggataagc aggacacagc 27600  
 agcaatccac agcaggcata caaccgcaca ccgaggttac tccgttctac aggttacgac 27660  
 gacatgtcaa tacttgccct tgacaggcat tgatggaatc gtagtctcac gctgatagtc 27720  
 tgatcgacia tacaagtggg accgtgggtc cagaccgata atcagaccga caacacgagt 27780  
 gggatcgtgg tcccagacta ataatcagac cgacgatacg agtgggaccg tgggtcccaga 27840  
 ctaataatca gaccgacgat acgagtggga ccgtgggttc agactaataa tcagaccgac 27900  
 gatacagagt ggaccgtggt cccagactaa taatcagacc gacgatacga gtgggacat 27960  
 ggtcccagac taataatcag accgacgata cgagtgggac cgtgggtcca gtctgattat 28020

ES 2 663 688 T3

cagaccgacg atacgagtgg gaccgtggtc ccagactaat aatcagaccg acgatacgag 28080  
 tgggaccgtg gtcccagact aataatcaga ccgacgatac gagtgggacc gtggtcccag 28140  
 tctgattatc agaccgacga tacaagtgga acagtgggcc cagagagaat attcaggcca 28200  
 gttatgcttt ctggcctgta acaaaggaca ttaagtaaag acagataaac gtagactaaa 28260  
 acgtggtcgc atcaggtgac tggcttttca agttccttaa gaatggcctc aatcttctct 28320  
 atacactcag ttggaacacg agacctgtcc aggttaagca ccattttatc gcccttatac 28380  
 aatactgtcg ctccaggagc aaactgatgt cgtgagctta aactagttct tgatgcagat 28440  
 gacgttttaa gcacagaagt taaaagagtg ataacttctt cagcttcaa tatcacccca 28500  
 gcttttttct gctcatgaag gttagatgcc tgctgcttaa gtaattcctc tttatctgta 28560  
 aaggcttttt gaagtgcac acctgaccgg gcagatagtt caccggggtg agaaaaaaga 28620  
 gcaacaactg atttaggcaa tttggcgggtg ttgatacagc ggtaataat cttacgtgaa 28680  
 atattttccg catcagccag cgcagaaata tttccagcaa attcattctg caatcggctt 28740  
 gcataacgct gaccacgttc ataagcactt gttgggcgat aatcgttacc caatctggat 28800  
 aatgcagcca tctgctcatc atccagctcg ccaaccagaa cacgataatc actttcggta 28860  
 agtgcagcag ctttacgacg gcgactccca tcggcaattt ctatgacacc agatactctt 28920  
 cgaccgaacg ccggtgtctg ttgaccagtc agtagaaaag aagggatgag atcatccagt 28980  
 gcgtcctcag taagcagctc ctggtcacgt tcattacctg accatacccg agaggcttct 29040  
 tcaacactat caccocggag cacttcaaga gtaaacttca catcccgacc acatacaggc 29100  
 aaagtaatgg cattaccgcg agccattact cctacgcgcg caattaacga atccaccatc 29160  
 ggggcagctg gtgtcgataa cgaagtatct tcaaccgggt gagtattgag cgtatgtttt 29220  
 ggaataacag gcgcacgctt cattatctaa tctcccagcg tggtttaatc agacgatcga 29280  
 aaatttcatt gcagacaggt tcccaaatag aaagagcatt tctccaggca ccagttgaag 29340  
 agcgttgatc aatggcctgt tcaaaaacag ttctcatccg gatctgacct ttaccaactt 29400  
 catccgtttc acgtacaaca ttttttagaa ccatgcttcc ccaggcatcc cgaatttgct 29460  
 cctccatcca cggggactga gagccattac tattgctgta tttggttaagc aaaatacgta 29520  
 catcaggctc gaacccttta agatcaacgt tcttgagcag atcacgaagc atatcgaaaa 29580  
 actgcagtg cggaggtgtag tcaaacaact cagcaggcgt gggaacaatc agcacatcag 29640  
 cagcacatac gacattaatc gtgccgatac ccagggttagg cgcgctgtca ataactatga 29700  
 catcatagtc atgagcaaca gtttcaatgg ccagtcggag catcaggtgt ggatcgggtg 29760  
 gcagtttacc ttcacaaat ttgcccatta actcagtttc aatacgggtc agagccagac 29820  
 aggaaggaat aatgtcaagc cccggccagc aagtgggctt tattgcataa gtgacatcgt 29880  
 ccttttcccc aagatagaaa ggcaggagag tgtcttctgc atgaatatga agatctggta 29940

ES 2 663 688 T3

cccatccgtg atacattgag gctgttccct gggggtcggt accttccacg agcaaaacac 30000  
 gtagcccoct cagagccaga tcctgagcaa gatgaacaga aactgagggt ttgtaaacgc 30060  
 cacctttatg ggcagcaacc ccgatcaccg gtggaaatac gtcttcagca cgtcgcgaatc 30120  
 gcgtaccaaa cacatcacgc atatgattaa tttgttcaat tgtataacca acacgttgct 30180  
 caaccogtcc tcgaatttcc atatccgggt gcggtagtgc ccctgctttc tcggcatctc 30240  
 tgatagcctg agaagaaacc ccaactaaat ccgctgcttc acctattctc cagcgcgggg 30300  
 ttattttcoct cgcttccggg ctgtcatcat taaactgtgc aatggcgata gccttcgtca 30360  
 tttcatgacc agcgtttatg cactggttaa gtgtttccat gagtttcatt ctgaacatcc 30420  
 tttaatcatt gctttgcggt tttttattaa atcttgcaat ttactgcaaa gcaacaacaa 30480  
 aatcgcaaag tcatacaaaa accgcaaagt tgtttaaaat aagagcaaca ctacaaaagg 30540  
 agataagaag agcacatacc tcagtcactt attatcacta gcgctcggcg cagccgtgta 30600  
 accgagcata gcgagcgaac tggcgaggaa gcaagaaga actgttctgt cagatagctc 30660  
 ttacgctcag cgcaagaaga aatatccacc gtgggaaaaa ctccaggtag aggtacacac 30720  
 gcggatagcc aattcagagt aataaactgt gataatcaac cctcatcaat gatgacgaac 30780  
 taacccccga tatcaggtca catgacgaag ggaaagagaa ggaaatcaac tgtgacaaac 30840  
 tgccctcaaa tttggcttcc ttaaaaatta cagttcaaaa agtatgagaa aatccatgca 30900  
 ggctgaagga aacagcaaaa ctgtgacaaa ttaccctcag taggtcagaa caaatgtgac 30960  
 gaaccaccct caaatctgtg acagataacc ctacagactat cctgtcgtca tggagtgat 31020  
 atcgcggaag gaaaatacga tatgagtcgt ctggcggcct ttctttttct caatgtatga 31080  
 gaggcgcatt ggagttctgc tgttgatctc attaacacag acctgcagga agcggcggcg 31140  
 gaagtcaggc atacgctggt aactttgagg cagctggtaa cgctctatga tccagtcgat 31200  
 tttcagagag acgatgcctg agccatccgg cttacgatac tgacacaggg attcgtataa 31260  
 acgcatggca tacggattgg tgatttcttt tgtttcacta agccgaaact gcgtaaaccg 31320  
 gttctgtaac ccgataaaga agggaatgag atatgggttg atatgtacac tgtaaagccc 31380  
 tctggatgga ctgtgocac gtttgataaa ccaaggaaaa gattcatagc ctttttcatc 31440  
 gcggcatcc tcttcagggc gataaaaaac cacttccttc cccgcgaaac tcttcaatgc 31500  
 ctgocgtata tccttactgg cttccgcaga ggtcaatccg aatatttcag catatttagc 31560  
 aacatggatc tcgcagatac cgtcatgttc ctgtagggtg ccatcagatt ttctgatctg 31620  
 gtcaacgaac agatacagca tacgtttttg atcccgggag agactatatg ccgcctcagt 31680  
 gaggtcgttt gactggacga ttcgcgggct atttttacgt ttcttgtgat tgataaccgc 31740  
 tgtttccgcc atgacagatc catgtgaagt gtgacaagtt tttagattgt cacactaaat 31800

ES 2 663 688 T3

aaaaaagagt caataagcag ggataacttt gtgaaaaaac agcttcttct gagggcaatt 31860  
tgtcacaggg ttaagggcaa tttgtcacag acaggactgt catttgaggg tgatttgtca 31920  
cactgaaagg gcaatthgtc acaacacctt ctctagaacc agcatggata aaggcctaca 31980  
aggcgctcta aaaaagaaga tctaaaaact ataaaaaaaa taattataaa aatatccccg 32040  
tggataagtg gataacccca agggaagttt tttcaggcat cgtgtgtaag cagaatataat 32100  
aagtgctgtt ccctgggtct tcctcgctca ctcgagggtc tcgccgtcgc tcgactgcgg 32160  
cgagcctact ggctgtaaaa ggacagacca catcatgggt ctgtgttcat taggttgttc 32220  
tgtccattgc tgacataatc cgctccactt caacgtaaca ccgcacgaag atttctattg 32280  
ttcctgaagg catattcaaa tcgttttctg taccgcttgc aggcacatg acagaacact 32340  
acttctata aacgctacac aggctcctga gattaataat gcgcatctct acgataatgg 32400  
gagatthtcc cgactgtttc gttcgcttct cagtggataa cagccagctt ctctgtthaa 32460  
cagacaaaaa cagcatatcc actcagttcc acatthcat ataaaggcca aggcatttat 32520  
tctcaggata attgtttcag catcgcaacc gcatcagact ccggcatcgc aaactgcacc 32580  
cggtgccggg cagccacatc cagcgcaaaa accttcgtgt agacttccgt tgaactgatg 32640  
gacttatgtc ccatcaggct ttgcagaact ttcagcggta taccggcata cagcatgtgc 32700  
atcgcatagg aatggcggaa cgtatgtggt gtgaccggaa cagagaacgt cacaccgtca 32760  
gcagcagcgg cggcaaccgc ctccccaatc caggctcctga ccgttctgtc cgtcacttcc 32820  
cagatccgcg cthtctctgt ccttctctgt cgacggttac gccgctccat gagcttatcg 32880  
cgaataaata cctgtgacgg aagatcactt cgcagaataa ataaatcctg gtgtccctgt 32940  
tgataccggg aagccctggg ccaactthtg gcgaaaatga gacgttgatc ggcacgtaag 33000  
aggthccaac thtaccata atgaaataag atcactaccg ggcgtattht ttgagttatc 33060  
gagatthtca ggagctaagg aagctaaaat ggagaaaaaa atcactggat ataccaccgt 33120  
tgatataatc caatggcatc gtaaagaaca thttgaggca thtcagtcag ttgctcaatg 33180  
tacctataac cagaccgttc agctggatat tacggcctth ttaaagaccg taaagaaaaa 33240  
taagcacaag thttatccgg cctthattca cattcttgcc cgcctgatga atgctcatcc 33300  
ggaattccgt atggcaatga aagacgggtga gctgggtgata tgggatagtg thcacccttg 33360  
ttacaccgtt thcatgagc aaactgaaac gthttcatcg ctctggagtg aataaccacga 33420  
cgatthccgg cagthtctac acatataatc gcaagatgtg gcgtgttacg gtgaaaacct 33480  
ggcctatthc ctaaaagggt thattgagaa tatgtthtth gtctcagcca atccctgggt 33540  
gagthtacc agthttgatt taaacgtggc caatatggac aacttcttctg cccccgttht 33600  
caccatgggc aatattata cgcaaggcga caaggtgctg atgccgctgg cgattcaggt 33660  
tcatcatgcc gtctgtgatg gcttccatgt cggcagaatg cttaatgaat tacaacagta 33720



ES 2 663 688 T3

ctgcgatgag tggcagggcg gggcgtaatt tttttaaggc agttattggt gcccttaaac 33780  
 gcctggttgc tacgcctgaa taagtataaa taagcggatg aatggcagaa attcogatgat 33840  
 aagctgtcaa acatgagaat gggtcgag 33868

<210> 7  
 <211> 37218  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pRAB19aGFP"

<400> 7  
 gaagttccta ttccgaagtt cctattctct agaaagtata ggaacttcga agttcctatt 60  
 ctctagaaag tataggaact tcaattccca tgtcagccgt taagtgttcc tgtgtcactc 120  
 aaaattgctt tgagaggctc taagggcttc tcagtgcggt acatccctgg cttgttgtcc 180  
 acaaccgtta aaccttaaaa gctttaaaag ccttatatat tctttttttt cttataaaaac 240  
 ttaaaacctt agaggctatt taagttgctg atttatatta attttattgt tcaaacaatga 300  
 gagcttagta cgtgaaacat gagagcttag tacgttagcc atgagagctt agtacgtag 360  
 ccatgagggt ttagttcgtt aaacatgaga gcttagtacg ttaaacaatga gagcttagta 420  
 cgtgaaacat gagagcttag tacgtactat caacaggttg aactgctgat cttcagatcc 480  
 tctacgcccg acgcatcgtg gccggatccg atttattcaa caaagccacg ttgtgtctca 540  
 aatctctga tgttacattg cacaagataa aatatatca tcatgaacaa taaaactgtc 600  
 tgcttacata aacagtaata caaggggtgt tatgagccat attcaacggg aaacgtcttg 660  
 ctcgaggccg cgattaaatt ccaacatgga tgctgattta tatgggtata aatgggctcg 720  
 cgataatgtc gggcaatcag gtgcgacaat ctatcgattg tatgggaagc ccgatgcgcc 780  
 agagttgttt ctgaaacatg gcaaaggtag cgttgccaat gatgttacag atgagatggt 840  
 cagactaaac tggctgacgg aatttatgcc tcttccgacc atcaagcatt ttatccgtac 900  
 tcctgatgat gcatggttac tcaccactgc gatccccggg aaaacagcat tccaggtatt 960  
 agaagaatat cctgattcag gtgaaaatat tgttgatgcg ctggcagtgt tcctgcgccg 1020  
 gttgcattcg attcctgttt gtaattgtcc ttttaacagc gatcgcgtat ttcgtctcgc 1080  
 tcaggcgcaa tcacgaatga ataacggttt gggtgatgcg agtgatattg atgacgagcg 1140  
 taatggctgg cctgttgaac aagtctggaa agaatgcat aagcttttgc cattctcacc 1200  
 ggattcagtc gtcactcatg gtgatttctc acttgataac cttatTTTTG acgaggggaa 1260  
 attaataggt tgtattgatg ttggacgagt cggaatcgca gaccgatacc aggatcttgc 1320  
 catcctatgg aactgcctcg gtgagtttcc tccttcatta cagaaacggc tttttcaaaa 1380

ES 2 663 688 T3

atatggtatt gataatcctg atatgaataa attgcagttt catttgatgc togatgagtt 1440  
 tttctaataca gaattggta attggttgta aactggctt aattaactat ctaataatat 1500  
 accccacaaa gtaaacaaaa gttaatatgc aatgagctt ttgaatttta acggttttgg 1560  
 ggcggagcca acgctgattg gacgagaagc ggtgatgcaa ataacgtcac gacgcacggc 1620  
 taacggccgg cgcgaggcg tggcctaggc cggaagcaag tcgcggggct aatgacgtat 1680  
 aaaaaagcgg acttagacc cggaacggc cgattttccc gcggccacgc ccggatatga 1740  
 ggtaattctg ggcggatgca agtgaaatta ggtcattttg gcgcaaac tgaatgagga 1800  
 agtgaaaagt gaaaaatacc tgtcccgccc agggcggaat attaccgag ggccgagaga 1860  
 ctttgaccga ttacgtggg tttcgattgc ggtgtttttt tcgcgagaag gtaaaactgc 1920  
 cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc ccctattga cgtcaatgac 1980  
 ggtaaatggc ccgctggca ttatgccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg 2040  
 cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatggtga tgcggttttg gcagtacatc 2100  
 aatgggcgtg gatagcgggt tgactcacgg ggatttcaa gtctccacc cattgacgtc 2160  
 aatgggagtt tgtttggca caaaatcaa cgggactttc caaatgtcg taacaactcc 2220  
 gcccattga cgcaatggg cggtagcgt gtacggtggg aggtctatat aagcagagct 2280  
 ggtttagtga accgtcagat ccgctagcgc taccggactc agatctcgag ctcaagcttc 2340  
 gaattctgca gtcgacggta ccgcgggccc gggatccacc ggtcgccacc atggtgagca 2400  
 agggcgagga gctgttcacc ggggtggtgc ccatcctggt cgagctggac ggcgacgtaa 2460  
 acggccacaa gttcagcgtg tccggcgagg gcgagggcga tgccacctac ggcaagctga 2520  
 ccctgaagtt catctgcacc accggcaagc tgcccgtgcc ctggcccacc ctcgtagcca 2580  
 ccctgacctg cggcgtgag tgcttcagcc gctaccccga ccacatgaag cagcagact 2640  
 tcttcaagtc cgccatgccc gaaggctacg tccaggagcg caccatcttc ttcaaggacg 2700  
 acggcaacta caagaccgc gccgaggtga agttcgagg cgacaccctg gtgaaccgca 2760  
 tcgagctgaa gggcatcgac ttcaaggagg acggcaacat cctggggcac aagctggagt 2820  
 acaactacaa cagccacaac gtctatatca tggccgacaa gcagaagaac ggcacatgaag 2880  
 tgaacttcaa gatccgccac aacatcgagg acggcagcgt gcagctcgcc gaccactacc 2940  
 agcagaacac ccccatcggc gacggccccg tgctgctgcc cgacaaccac tacctgagca 3000  
 cccagtccgc cctgagcaaa gaccccaacg agaagcgcga tcacatggtc ctgctggagt 3060  
 tcgtgaccgc cgccgggatc actctggca tggacgagct gtacaagtaa agcggcccg 3120  
 actctagatc ataatcagcc ataccacatt tgtagagggt ttacttgctt taaaaacct 3180  
 cccacacctc ccctgaacc tgaaacataa aatgaatgca attgtgttg ttaacttggt 3240  
 tattgcagct tataatggtt acaataaag caatagcatc acaatttca caaataaagc 3300

ES 2 663 688 T3

atttttttca ctgcattcta gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat cttaaactga 3360  
 attcaagctt gtogactoga agatctgagc tcacgcgtgc gtaaattgta agcgттаата 3420  
 ttttgttaaa attcgcgtta aatttttggt aaatcagctc attttttaac caataggccg 3480  
 aaatcggcaa aatcccttga agagcagacc agaccacctg gtgatggcct gtaccgggac 3540  
 cgagttcagc tccagtgggg aggacacaga ttagaggtag gtttgagtag tgggcgtggc 3600  
 taatgtgagt ataaaggcgg gtgtcttacg agggctcttt tgcttttctg cagacatcat 3660  
 gaacgggacc gggggggcct tccaaggggg gctttttagc ccttatttga caaccgcct 3720  
 gccgggatgg gccggagttc gtcagaatgt gatgggatct acgggtggatg ggcgtccagt 3780  
 gcttccagca aattcctoga ccatgacctc cgcgaccgtg gggagctcgt cgcttgacag 3840  
 caccgccgca gccgcggcag ccgcagccgc catgacagcg acgagactgg cctcgagcta 3900  
 tatgcccagc agcggtagca gcccctctgt gcccagttcc atcatcgccg aggagaaact 3960  
 gctggccctg ctggccgagc tgggaagcct gagccgccag ctggccgcc tgaccagca 4020  
 ggtgtccgat ctccgcgagc aacagcagca gcaaaataaa tgaattcaat aaacacagat 4080  
 tctgattcaa acagcaaagc atctttatta tttatttttt cgcgcgcggt aggccctggt 4140  
 ccacctctcc cgatcattga gagtgcggtg gattttttcc aggacccggt agaggtggga 4200  
 ttggatgttg aggtacatgg gcatgagccc gtcccggggg tggaggtagc accactgcat 4260  
 ggctcgtgc tctggggtcg tgttgtagat aatccagtca tagcaggggc gctgggcgtg 4320  
 gtgctggatg atgtccttga ggaggagact gatggccacg gggagcccct tgggttaggt 4380  
 gttggcaaag cggttaagct gggagggatg catgcggggg gagatgatgt gcagtttggc 4440  
 ctggatcttg aggttggcga tgttgccacc cagatcccgc cgggggttca tattgtgcag 4500  
 gaccaccaga acggtgtagc ccgtgcactt ggggaactta tcatgcaact tggaaaggaa 4560  
 tgctggaaag aatttgagaga cgccttctg cccgccaggg ttttccatgc actcatccat 4620  
 gatgatggca atgggcccgt gggctgcggc tttggcaaaa acgtttctg ggtcagagac 4680  
 atcataatta tgctcctggg tgagatcatc ataagacatt ttaatgaatt tggggcgaag 4740  
 ggtgccagat tgggggacga tcgttccctc gggccccggg gcgaagtcc cctcgcagat 4800  
 ctgcatctcc caggctttca tctcggaggg ggggatcatg tccacctgcg gggcgatgaa 4860  
 aaaaacggtt tccggggcgg ggggtgatgag ctgcgaggag agcaggtttc ttaacagctg 4920  
 ggacttgccg caccgggtcg ggccgtagat gaccccgatg acggggttga ggtggtagtt 4980  
 caaggagatg cagctgccgt cgtcccggag gaggggggcc acctcgttga gcatgtctct 5040  
 cacttgaggg ttttccggga cgagctcgcc gaggaggcgg tccccgccca gcgagagcag 5100  
 ctcttgacgg gaagcaaagt ttttcagggg cttgagcccg tcggccatgg gcatcttggc 5160

ES 2 663 688 T3

aagggtctgc gagaggagct ccaggcggtc ccatagctcg gtgacgtgct ctacggcatc 5220  
tcgatccagc agacttcctc gtttcggggg ttgggacgac tgcgactgta gggcacgaga 5280  
cgatgggctg ccagcgcggc cagcgtcatg tccttcagg gtctcagggt ccgagtgagg 5340  
gtggtctccg tcacggtgaa ggggtgggcc cgggctggg cgcttgcaag ggtgcgcttg 5400  
agactcatcc tgctggtgct gaaacgggca cggctctcgc cctgcgcgtc ggcgagatag 5460  
cagttgacca tgagcttcta gtttaagggcc tcggcggcgt ggccttggc acggagcttg 5520  
cctttggaag agcgcgccca ggcgggacag aggagggatt gcagggcgta gagcttgggt 5580  
gcgagaaaga cggactcggg agcgaaggcg tccgctccgc agtgggcgca gacggtctcg 5640  
cactcgacga gccaggtgag ctccggctgc tcggggtcaa aaaccagttt tccccgctc 5700  
tttttgatgc gcttcttacc tcgctctcc atgagtctgt gtccgcgttc ggtgacaaac 5760  
aggctgtctg tgtccccgta gacggacttg attggcctgt cctgcagggg cgtcccgcgg 5820  
tcctcctcgt agagaaactc ggaccactct gagacaaagg cgcgcgtcca cgccaagaca 5880  
aaggaggcca cgtgcgaggg gtagcggctg ttgtccacca gggggtccac cttttccacc 5940  
gtgtgcagac acatgtcccc ctccctccga tccaagaagg tgattggctt gtaggtgtag 6000  
gccacgtgac cgggggtccc cgacgggggg gtataaaagg gggcgggtct gtgctcgtcc 6060  
tcaactctct ccgcgtcgtt gtccacgagc gccagctgtt ggggtaggta ttccctctcg 6120  
agagcgggca tgacctcggc actcaggttg tcagtttcta gaaacgagga ggatttgatg 6180  
ttggcctgcc ctgccgcaat gctttttagg agactttcat ccatctggtc agaaaagact 6240  
atTTTTTtat tgtcaagctt ggtggcaaag gagccataga gggcgttga gagaagcttg 6300  
gcgatggatc tcatggtctg atttttgtca cggctcggcg gctccttggc cgcgatggtg 6360  
agctggacat actcgcgcgc gacacacttc cattctggga agacggtggt gcgctcgtcg 6420  
ggcacgatcc tgacgcgcca gccgcgatta tgcagggtga ccagggtccac gctggtggcc 6480  
acctcgcgc gcaggggctc gttggtccag cagagggcgc cgcccttgcg cgagcagaac 6540  
gggggcagca catcaagcag atgctcgtca ggggggtccg catcgatggt gaagatgcc 6600  
ggacagagtt cttgtcaaa ataatcgatt tttgaggatg catcatccaa ggccatctgc 6660  
cactcgcggg cggccagcgc tcgctcgtag ggggtgagg gcggaccca gggcatggga 6720  
tgcgtgaggg cggaggcgta catgccgag atgtcgtaga catagatggg ctccgagagg 6780  
atgccgatgt aggtgggata acagcgcgcc ccgcggatgc tggcgcgcac atagtcatac 6840  
aactcgtcgc agggggccaa gaaagcgggg ccgagattgg tgcgctgggg ctgctcggcg 6900  
cggaagacga tctggcgaaa gatggcatgc gagttggagg agatggtggg ccgttggaag 6960  
atgttaaagt gggcgtgggg caagcggacc gagtcgcgga tgaagtgcgc gtaggagtct 7020  
tgcagcttgg caacgagctc ggcggtgaca aggacgtcca tggcgcagta gtccagcgtt 7080

ES 2 663 688 T3

tcacggatga tgtcataacc cgcctcttct ttcttctccc acagcgcgcg gttgagggcg 7140  
 tactcctcgt catccttcca gtactcccgg agcgggaatc ctcgatcgtc cgcacggtaa 7200  
 gagcccagca tgtagaaatg gttcacggcc ttgtagggac agcagccctt ctccacgggg 7260  
 agggcgtaag cttgagcggc cttgcgggagc gaggtgtgcg tcagggcgaa ggtatcccta 7320  
 accatgactt tcaagaactg gtacttgaaa tccgagtcgt cgcagccgcc gtgctcccag 7380  
 agctcgaaat cgggtgcgctt cttcgagagg gggttaggca gagcgaaagt gacgtcattg 7440  
 aagagaatct tgccctgccg cggcatgaaa ttgcgggtga tgcggaaagg gcccggaacg 7500  
 gaggctcggg tgttgatgac ctggggcggc aggacgatct cgtcgaagcc gttgatggtg 7560  
 tgcccgaoga tgtagagttc catgaatcgc gggcggcctt tgatgtgcgg cagctttttg 7620  
 agttcctcgt aggtgaggtc ctccggggcat tgcagggcgt gctgctcgag cgcctactcc 7680  
 tggagatgtg ggttggtctg catgaatgaa gccagagct cgcgggcat gagggctctg 7740  
 agctcgtcgc gaaagagggc gaactgctgg cccacggcca tcttttctgg ggtgacgcag 7800  
 tagaaggtga gggggtcccg ctcccagcga tcccagcgtc agcgcacggc gagatcgcga 7860  
 gcgagggcga ccagctcggg gtccccggag aatttcatga ccagcatgaa ggggacgagc 7920  
 tgcttgccga aggaccccat ccaggtgtag gtttctacat cgtaggtgac aaagagccgc 7980  
 tccgtgcgag gatgagagcc gattgggaag aactggattt cctgccacca gttggtcag 8040  
 tggctggtga tgtgatgaaa gtagaaatcc cgcggcgaa ccgagcactc gtgctgatgc 8100  
 ttgtaaaagc gtccgcagta ctgcgagcgc tgcacgggct gtacctcatc cacgagatac 8160  
 acagcgcgtc ccttgaggag gaacttcagg agtggcggcc ctggtggtg gtttctcatgt 8220  
 tcgctcgtg gggactcacc ctggggctcc tcgaggacgg agaggctgac gagcccgcgc 8280  
 gggagccagg tccagatttc ggcgcggcgg gggcggagag cgaaaacgag ggcgcgcagt 8340  
 tgggagctgt ccatggtgtc gcggagatcc aggtccgggg gcagggttct gaggttgacc 8400  
 tcgtagaggc gggtgagggc gtgcttgaga tgcagatggt acttgatctc cacgggtgag 8460  
 ttggtggtcg tgtccacgca ttgcatgagc ccgtagctgc gcggggccac gaccgtgccg 8520  
 cgggtgcgctt ttagaagcgg tgtcgggac gcgctcccgg cggcagcggc ggttccggcc 8580  
 ccgcgggcag tggcggtaga ggcacgtcgg cgtggcgctc gggcaggtcc cggtgctgcg 8640  
 ccctgagagc gctggcgtgc gcgacgagc ggcgggtgac atcctggatc tgccgccttt 8700  
 gcgtgaagac cacgggcccc gtgactttga acctgaaaga cagttcaaca gaatcaatct 8760  
 cggcgtcatt gacggcggcc tgacgcagga tctcttgca cgtcggcgag ttgtcctggt 8820  
 aggcgatctc ggacatgaac tgctcgattt cctcctcctg gagatcgccg cggcccgcgc 8880  
 gctctacggt ggcggcaagg tcattcgaga tgcgacccat gagctgcgag aaggcgccca 8940

ES 2 663 688 T3

ggccgctctc gttccagacg cggctgtaaa ccacgtcccc gtcggcgtcg cgcgcgcgca 9000  
 tgaccacctg cgcgaggttg agctccacgt gccgcgtaaa gacggcgtag ttgcgcagggc 9060  
 gctggaagag gtagttgagg gtggtggcga tgtgctcggg gacgaagaag tacataatcc 9120  
 agcggcgcag gggcatttcg ctgatgtcgc caatggcctc cagcctttcc atggcctcgt 9180  
 agaaatccac ggcgaagtgg aaaaactggg cgttgcgggc cgagaccgtg agctcgtcctt 9240  
 ccaggagcct gatgagttcg gcgatggtag cgcgcacctc gcgctcgaaa tcccaggggg 9300  
 cctcctcctc ttctctctct tccatgaaga cctcttcttc tatttcttcc tctgggggcg 9360  
 gtggtggtgg cggggcccga cgacgacggc gacgcaccgg gagacggtcg acgaagcgtc 9420  
 cgatcatctc cccgcggcgg cgacgcatgg ttctggtagc ggcgcgaccc cgttcgcgag 9480  
 gacgcagcgt gaagacgccg ccggtcatct cccggtaatg gggtaggtcc ccgtagggca 9540  
 gcgatagggc gctgacaatg catcttatca attgcggtgt agggcacgtg agcgcgtcga 9600  
 gatcgaccgg atcggagaat ctttcgagga aagcgtctag ccaatcgag tcgcaaggta 9660  
 agctcaaaca cgtagcagcc ctgtggacgc tgttagaatt gcggttgctg atgatgtaat 9720  
 tgaagtaggc gtttttgagg cggcggatgg tggcgaggag gaccaggtcc ttgggtcccg 9780  
 cttgctggat gcggagccgc tcggccatgc cccaggcctg gccctgacac cggctcaggt 9840  
 tcttgtagta gtcatgcatg agcctctcga tgtcatcact ggcggaggcg gagtcttcca 9900  
 tgccgggtgac cccgacgccc ctgaacggct gcacgagcgc caggtcggcg acgacgcgct 9960  
 cggcgaggat gccctgttgc acgcgggtga ggggtgcctg gaagtcgtcc atgtcgacga 10020  
 agcggtaggtg ggcctctgtg ttgatgggtg aagtgcagtt ggccataagc gaccagttga 10080  
 cggctctgag gccgggttgc acgacctcgg agtacctgag ccgcgagaag gcgcgcgagt 10140  
 cgaagacata gtcggtgtag gtgcgcacga ggtactggta tccgactaga aagtgcggcg 10200  
 gcggctggcg gtagagcggc cagcgcctggg tggccggcgc gcccggggcc aggtcctcaa 10260  
 gcatgagtcg gtggtagccg tagaggtagc gggacatcca ggtgatgccg gcggcgggtg 10320  
 tggaggcgcg cgggaactcg cggacgcggg tccagatggt gcgcaggggc aggaaatagt 10380  
 ccatggtcgg cacggtctgg ccggtgagac gcgcgcagtc attgatgctc tagaggcaaa 10440  
 aacgaaagcg gttgagcggg ctcttcctcc gtagcctggc ggaacgcaaa cgggttaggc 10500  
 cgcgtgtgta ccccggttcg agtcccctcg aatcaggctg gagccgcgac taacgtggta 10560  
 ttggcactcc cgtctcgacc caagcccgat agccgccagg atacggcggg gagccctttt 10620  
 tgtcggccga ggggagtcgc tagacttgaa agcggccgaa aaccctgccg ggtagtggct 10680  
 cgcgcccgta gtctggagaa gcatcgccag ggttagtcg cggcagaacc cggttcaagg 10740  
 acggccgcgg cgagcgggac ttggtcaccg cgcggattta aagaccaca gccagccgac 10800  
 ttctccagtt acgggagcga gccccctttt ttctttttgc cagatgcatc cgtcctgcg 10860

ES 2 663 688 T3

ccaaatgCGT cccaccccc cggcgaccac cgcgaccgCG gccgtagcag gcgcccggCG 10920  
 tagccagcca cagccacaga cagagatgga cttggaagag ggcgaagggc tggcgagact 10980  
 gggggcgCG tccccggagc gacatccccg cgtgcagctg cagaaggacg tgcgcccggc 11040  
 gtacgtgcct gcgcagaacc tgttcagggg cgcgagcggg gaggagcccg aggagatgCG 11100  
 cgactgcccg tttcgggCG gcagggagct gcgCGagggc ctggaccgCC agcgcgtgct 11160  
 gcgCGacgag gatttcgagc cgaacgagca gacggggatc agccccgCG gcgCGcacgt 11220  
 ggcggcggcc aacctggtga cagcctacga gcagacgggtg aagcaggaac gcaactttca 11280  
 aaagagtttc aacaaccacg tgcgcaccct gatcgcgCG gaggaggtgg ccctgggcct 11340  
 gatgcacctg tgggacctgg cggaggccat tgtgcagaac ccggacagca agcctctgac 11400  
 ggcacaactg ttctggtgg tgcagcacag cagggacaac gaggcgttca gggaggcgt 11460  
 gctaaacatc gccgagcccg agggccgctg gctgctggag ctgatcaaca tcttgcaaag 11520  
 catcgtagtg caggagcCG caactgagctt ggccgagaag gtggcggcga tcaactactc 11580  
 ggtgctaagc ctgggcaagt tttacgCG caagatttac aagacgCG acgtgcccct 11640  
 agacaaggag gtgaaaatag acagctttta catgcgcatg gcgctcaagg tgctgacgct 11700  
 gagCGacgac ctgggCGgt accgcaacga ccgcatccac aaggccgtga gcacgagccg 11760  
 gcggcCGgag ctgagcGacc gcgagctgat gctaagcctg cgcCGggcCG tggtaggtgg 11820  
 cgcCGcCGgc ggcgaggagt cctacttCGa catggggCGg gacctgcatt ggcagcCGag 11880  
 ccggcCGcCC ttggaggccg cctacggctc agaggacttg gatgaggatg aggaagagga 11940  
 ggaggatgca cccgttgcgg ggtactgacg cctccgtgat gtgttttag atgtcccagc 12000  
 agcaagcccc ggacccccCG ataagggCG cgtgcaaag ccagccgtcc ggtctagcat 12060  
 cggacgactg ggaggcCG atgcaacgca tcatggccct gacgaccCG aacccccgagt 12120  
 cctttagaca acagcCGcag gccaacagac tttcgacct tctggaggCG gtggtcccct 12180  
 ctCGgaccaa cccacgCGa gagaaggtgc tggcgatcgt gaacgCGctg gcggaagaaca 12240  
 aggctattCG tcccgacgag gctgggctgg tatacaacgC cctgctggag cgcgtgggCC 12300  
 gctacaacag cacgaacgtg cagtccaacc tggaccggct ggtgacggac gtgcgCGagg 12360  
 ccgtggCGca gcgCGagcCG ttcaagaacg agggcctggg ctCGctggtg gcgctgaacg 12420  
 ccttctggc gacCGagcCG gcgaacgtgc cgcCGggcga ggacgattat accaacttta 12480  
 tcagcCGct gcggctgatg gtgaccgagg tccccagag cGaggtgtac cagtCGggCC 12540  
 cggactactt tttccagact agcagacagg gcctgCGac ggtgaacctg agccaggctt 12600  
 tcaagaacct gcgCGggctg tggggCGtgc aggcCGccgt ggcCGaccgg tcgacgggtga 12660  
 gcagcttGct gacGCCcaac tcgCGctgc tgctgctgct gatcCGcCC ttcaccgaca 12720

ES 2 663 688 T3

gcggcagcgt gaaccgcaac tcgtacctgg gtcacctgct gacgctgtac cgcgaggcca 12780  
 taggccaggc acaggtggac gagcagacct tccaggagat cactagtgtg agccgcgcgc 12840  
 tgggtcagaa cgacaccgac agtctgaggg ccaccctgaa cttcttgctg accaatagac 12900  
 agcagaagat cccggcgag tatgcgctgt cggccgagga ggagcgcac ctgagatatg 12960  
 tgcagcagag cgtagggctg tttctgatgc aggagggggc cacccccagc gccgcgctgg 13020  
 acatgaccgc gcgcaacatg gaacctagca tgtacgccgc caaccggccg tttatcaata 13080  
 agctgatgga ctacctgcac cgcgcggcgt ccatgaactc ggactacttt accaatgcca 13140  
 ttttgaacc gcactggctc ccgccgccgg ggttctacac gggcgagtac gacatgcctg 13200  
 accccaacga cgggtttttg tgggacgacg tggacagcgc ggtgttctca ccgacctg 13260  
 aaaagcgcca ggaggcggg cgcacgcccg cgagcgaggg cgcggtgggt cggagcccct 13320  
 ttcctagctt agggagtgtg catagcttgc cgggctcggg gaacagcggc aggggtgagcc 13380  
 ggccgcgctt gctgggcgag gacgagtacc taaacgactc gctgctgcag ccgccgcggg 13440  
 tcaagaacgc catggccaat aacgggatag agagtctggg ggacaaactg aaccgctgga 13500  
 agacctacgc tcaggaccat agggagcctg cgcgccgcc gcggcgacag cgcacagacc 13560  
 ggcagcgggg cctggtgtgg gacgacgagg actcggccga cgatagcagc gtgttgact 13620  
 tgggcgggag cgggtgggtc aaccggttcg cgcactctgca gccaaactg gggcgacgga 13680  
 tgttttgaat gcaaaataaa actcaccaag gccatagcgt gcgttctctt ccttggtaga 13740  
 gatgaggcgt gcggtggtg cttcctctcc tcctccctcg tacgagagcg tgatggcgca 13800  
 ggcgaccctg gaggttccgt ttgtgcctcc gcggtatatg gctcctacgg agggcagaaa 13860  
 cagcattcgt tactcagagc tggctccgct gtacgacacc actcgcgtgt acttggtgga 13920  
 caacaagtcg gcggacatcg cttccctgaa ctacaaaac gaccacagca actttctgac 13980  
 cacggtggtg caaaacaacg atttcacccc cgcggaggct agcacgcaga cgataaattt 14040  
 tgacgagcgg tcgcggtggg gcggtgatct gaagaccatt ctgcacacca acatgcccga 14100  
 tgtgaacgag tacatgttta ccagcaagtt taaggcgcgg gtgatggtgg ctaggaaaca 14160  
 cccacagggg gtagaagcaa cagatttaag caaggatatc ttagagtacc agtgggttga 14220  
 gtttaccctg cccgagggca acttttccga gacctgacc atagacctga tgaacaacgc 14280  
 catcttgaa aactacttgc aagtggggcg gcaaaatggc gtgctggaga gcgatatcgg 14340  
 agtcaagttt gacagcagga atttcaagct gggctgggac cccgtgacca agctggtgat 14400  
 gccaggggtc tacacctatg aggccttcca cccggacgtg gtgctgctgc ctggctgcgg 14460  
 ggtggacttc accgagagcc gcctaagcaa ctttctgggc attcgcaaga agcaaccttt 14520  
 ccaagagggc ttcagaatca tgtatgagga tctcgaaggg ggcaacattc ccgcacttct 14580  
 gaatgtgacc aagtacctgg aaagcaagaa gaagctagag gagaatgccg ctaaggctaa 14640



ES 2 663 688 T3

tggtcctgca	agaggagaca	gtagtgtctc	aagagaggtg	gaaaaggcag	ctgaaaaaga	14700
gcttgtcatt	gagcccatca	agcaagatga	tagcaagaga	agttacaacc	tattgagggg	14760
tacccatgac	accctgtacc	gaagctggta	cctgtcctat	acctacgggg	accccgagaa	14820
gggggtgcag	tcgtggacgc	tgctcaccac	cccggacggt	cactgcggcg	cggagcaagt	14880
ctactggtcg	ctgccggacc	tcatgcaaga	ccccgtcacc	ttccgctcta	cccagcaagt	14940
cagcaactac	cccgtggtcg	gcgccgagct	catgcctttc	cgcgccaaga	gcttttacia	15000
cgacctogcc	gttactccc	agctcatccg	cagctacacc	tccctcacc	acgtcttcaa	15060
ccgcttcccc	gacaaccaga	tcctctgccc	cccgcccgcg	cccaccatca	ccaccgtcag	15120
tgaaaacgtg	cctgctctca	cagatcacgg	gacgctaccg	ctgcgagca	gtatccgcg	15180
agtcacagca	gtgaccgtca	ctgacgcccg	tcgcccacc	tgtccctacg	tctacaaggc	15240
cctgggcata	gtcgcgccc	gcggtgctttc	cagtgcacc	ttctaaaaaa	tgtctattct	15300
catctgccc	agcaataaca	ccggctgggg	tcttactagg	cccagcacca	tgtacggagg	15360
agccaagaaa	cgctcccagc	agcaccocgt	ccgctccgc	ggccactttc	gcgctccctg	15420
gggagcatac	aagcggggc	ggacttccac	cgccgccc	gtgcgacca	ccgtcgacga	15480
cgtcatcgac	tcggtggtcg	ccgatgccc	caactatacc	cccggcccct	ccaccgtgga	15540
cgcggtcatt	gacagcgtgg	tggccgacgc	gcgcgactat	gccagacgca	agagccggcg	15600
gagcaggtac	gccaggcgcc	accggagcac	gcccggcatg	cgcgccccc	gggctctgct	15660
gcccgcgccc	agacgcacgg	gcccggggc	catgatgcga	gcccgcgccc	gcgctgccac	15720
tgcacccacc	cccgcaggca	ggactcgag	acgagcggcc	gctgcccgc	ccgcccacat	15780
ctctagcatg	accagaccca	ggcgggaaa	cgtgtactgg	gtgcgcgact	ccgtcacggg	15840
cgtgcccgtg	cccgtgccc	ctcgtcctcc	tcgtccctga	tctaattgctt	gtgtcctccc	15900
ccgcaagcga	cgatgtcaaa	gcgcaaaatc	aaggaggaga	tgctccaggt	cgtcgccccg	15960
gagatttacg	gacccccgga	ccagaaaacc	cgcaaaatca	agcgggttaa	aaaaaaggat	16020
gaggtggacg	agggggcagt	agagtttgtg	cgcgagttcg	ctccgcccgc	gcgctgaaat	16080
tggaaggggc	gcaggggtgca	gcggtgtgtg	cgcccggca	cggcgggtgt	gttcacgccc	16140
ggcgagcggg	cctcgggtcag	gagcaagcgt	agctatgacg	aggtgtacgg	cgacgacgac	16200
atcctggacc	aggcggcgga	gcgggcgggc	gagttcgct	acgggaagcg	gtcgcgcaaa	16260
gaggagctga	tctcgtgcc	gctggacgaa	agcaacccca	cgccgagcct	gaagcccgtg	16320
accctgcagc	aggtgctgcc	ccaggcgggt	ctgctgccga	gcccgggggt	taagcgcgag	16380
ggcgagagca	tgtaccogac	catgcagatc	atggtgccc	agcggcccgc	cgtggaggac	16440
gtgctggaca	ccgtgaaaat	ggatgtggag	cccaggtca	aggtgccc	catcaagcag	16500

ES 2 663 688 T3

gtggcgccgg gcctgggctg gcaaaccgtg gacattcaga tccccaccga catggatgtc 16560  
 gacaaaaaac cctcgaccag catcgaggtg caaaccgacc cctggctccc agcctccacc 16620  
 gctaccgccg ccacggccac cgagcctccc aggaggcgaa gatggggccc tgccaaccgg 16680  
 ctgatgccca actacgtgtt gcatccttcc atcatcccga cgccgggcta ccgcggcacc 16740  
 cgggtactacg ccagccgcag gcgcccagcc agtaaaccgcc gccgcccac ccgccaccgc 16800  
 cgccgtctgg cccccgccg cgtgcgcgc gtgaccacgc gccggggccg ctcgctcgtt 16860  
 ctgccaccg tgcgctacca ccccagcatc ctttaatccg tgtgctgtga tactgttgca 16920  
 gagagatggc tctcacttgc cgctgcgca tccccgtccc gaattaccga ggaagatccc 16980  
 gccgcaggag aggcatggca ggcagtggcc tgaaccgcc cggcggcgg gccatgcgca 17040  
 ggcgcctgag tggcggcttt ctgcccgcgc tcatcccac aatcgccgc gccatcggca 17100  
 cgatcccggg catagcttcc gttgcgctgc aggcgtcgca gcgccgttga tgtgcgaata 17160  
 aagcctcttt agactctgac acacctggtc ctgtatattt ttagaatgga agacatcaat 17220  
 tttgcgtccc tggctccgcg gcacggcacg cggccgttca tgggcacctg gaacgagatc 17280  
 ggcaccagcc agctgaacgg gggcgccttc aattggagca gtgtctggag cgggcttaaa 17340  
 aatttcggct cgacgctccg gacctatggg aacaaggcct ggaatagtag cactgggcag 17400  
 ttgttaaggg aaaagctcaa agaccagaac ttccagcaaa agtggtgga cgggctggcc 17460  
 tcgggcatta acggggtggt ggacatcgcg aaccaggcc gtgcagcgc agataaacia 17520  
 ccgcctggac ccgcggccgc ccacggtggt ggagatgga gatgcaactc ctccgccgcc 17580  
 caagggcgag aagcgaccgc ggcccgcgc ggaggagacg atcctgcagg tggacgagcc 17640  
 gccctcgtac gaggaggccg taaaggccgg catgcccacc acgcgcatca tcgcgccact 17700  
 ggccacgggt gtaatgaaac ccgccaccct tgacctgcct ccaccacca cgcccgtcc 17760  
 accgaaggca gctccgtag tgcagcccc tccggtggcg accgccgtgc gcccgctccc 17820  
 cgcccgcgc caggccaaa actggcaaag cacgctgcac agtattgtgg gcctgggagt 17880  
 gaaaagtctg aagcgccgc gatgctattg aaagagagga aggaagacac taaagggaga 17940  
 gcttaacttg tatgtgcctt accgccagag aacgcgcgaa gatggccacc ccctcgatga 18000  
 tgccgcagtg ggcgtacatg cacatcgccg ggcaggacgc ctcgagtag ctgagcccgg 18060  
 gtctggtgca gtttgcgcc gccaccgaca cgtacttcag cctgggcaac aagtttagga 18120  
 accccacggt ggcccacc caccgatgtga ccacggaccg gtcccagcgt ctgacgctgc 18180  
 gcttcgtgcc cgtggatcgc gaggacacca cgtactcgta caagggcgc ttcactctgg 18240  
 ccgtgggcga caaccgggtg ctagacatgg ccagcactta ctttgacatc cgcggcgttc 18300  
 tggaccgccc ccccagcttc aaaccctact cgggcacggc ttacaacagc ctggccccc 18360  
 agggcgcccc caattccagt cagtgggatg ctcaagaaaa aatggacaa ggaggaaatg 18420

ES 2 663 688 T3

acatggttac caaaactcac acatttggcg tggctgctat gggaggaaca aatattacaa 18480  
 accagggttt gttaattgga actgaagaaa cagccgataa tcctccaaag gaaatctttg 18540  
 cagacaaatt attccagcca gaacctcaag taggagagga aaactggcaa gacagcaatg 18600  
 cattctatgg aggcagggtt cttagaagg aactaaaat gaaacctatgc tatggatctt 18660  
 atgctagacc aacaaacaca agtggcggac aggctaagct taaaactggg gacaatatcg 18720  
 atcctaccaa ggatttcgac atagatcttg ctttcttcga tactcctggc ggaaatcctc 18780  
 cagcagggtg tagtggaaac gaagaatata aagcagatat tgttatgtac actgaaaatg 18840  
 tcaaccttga aacacctgac actcatgtgg tgtacaaacc agccaaagag gatgaaagtt 18900  
 ctcaggccaa cttggttcag cagtccatgc ccaacagacc caactacatt ggcttcagag 18960  
 acaatthttgt ggggctcatg tattacaaca gcactggcaa catgggagtg ctggctggtc 19020  
 aggcctctca gttgaatgct gtggtggact tgcaagacag aaacacagag ctgtcttacc 19080  
 agctcttgct agattctctg ggtgacagaa ccagatactt tagcatgtgg aactctgcgg 19140  
 tggacagcta tgatccagat gtcagaatca ttgaaaatca cgggtgtggaa gatgagcttc 19200  
 caaactattg ctttccattg gatggctctg gtaccaatgc tgcctaccaa ggtgtaaagg 19260  
 ttcaagatgg tgaagacggg gataaagaaa ctgaatggga aaaagatacc aaagtcgcag 19320  
 atcgtaacca actgtgcaag ggtaacatct tcgccatgga gatcaacctc caggccaacc 19380  
 tgtggaagag ttttctgtac tcgaacgtgg ccctgtacct gcccgactcc tacaagtaca 19440  
 cgccggccaa catcacgctg ccgccaaca ccaacaccta cgagtacatg aacggccgcg 19500  
 tggtagcccc ctgctgggtg gacgcatacg tcaacatcgg tgcgcgctgg tcgctggacc 19560  
 ccattggaaa cgtcaacccc ttcaaccacc accgcaacgc gggcctgccc taccgctcca 19620  
 tgcttctcgg caacggccgc tacgtgccct tccacatcca agtgcccaa aagttctttg 19680  
 ccattaagaa cctgctcctg ctccccggct cctacaccta cgagtggaac ttccgcaagg 19740  
 atgtcaacat gatcctgcag agttccctcg gaaacgacct gcgcgctcag ggcgcctccg 19800  
 tgcgcttoga cagcgtcaac ctctacgcta ctttcttccc catggcgcac aacaccgctt 19860  
 ccacctgga agccatgctg cgcaacgaca ccaacgacca gtcctttaac gactacctct 19920  
 cggccgccaa catgctctac cccataccgg ccaaggccac caacgtgccc atctccatcc 19980  
 cctcgcgcaa ctgggctgcc ttccggggct ggagtttcac cgggctcaag accaaggaaa 20040  
 ctcttccct tggctcgggt ttccgacct actttgtcta ctccggctcc atccccatcc 20100  
 tcgacgggac cttctacctc aaccacacct tcaaaaagggt gtccattatg ttcgactcct 20160  
 cggctcagctg gcccggaac gaccggctgc tcacgcccga tgagttcgag atcaagcgca 20220  
 gcgctcagcg ggagggttac aacgtggccc aatgcaacat aaccaaggac tggttcctcg 20280

ES 2 663 688 T3

tccagatgct ctcccactac aacatcggct accagggctt ccacgtgccc gagggctaca 20340  
 aggaccgcat gtactccttt ttccgcaact tccagcccat gagcaggcag gtggtggatg 20400  
 agatcaacta caaggactac aaggccgtca ccctgccctt ccagcacaac aactctggct 20460  
 tcaccggcta cctcgcaccc accatgcgtc aggggcagcc ttaccccgcc aacttcctt 20520  
 acccgctcat cggctccacc gcagtccct ccgtcaccca gaaaaagttc ctctgcgaca 20580  
 gggatcatgtg gcgcatcccc ttctccagca acttcatgtc catgggtgcc ctaccgacc 20640  
 tgggtcagaa catgctctat gccaaactcg cccacgcgct cgacatgacc ttogaggtgg 20700  
 accccatgga tgagcccacc ctctctatc ttctcttga agttttcgac gtggtcagag 20760  
 tgcaccagcc gcaccgcggc gtcacagagg cgtctacct gcgcacaccc ttctccgccg 20820  
 gcaacgccac cacctaagca tgagcggttc cagcgaacga gaactcgcgg ccatcgtgcg 20880  
 cgacctgggc tgcgggccct actttttggg caccacgac aagcgttcc cgggcttcc 20940  
 agccggcgac aagctggcct gcgccatcgt caacacggcc ggccgcgaga ccggaggcgt 21000  
 gcactggctc gccttcggct ggaaccgcg ctcgcgcacc tgctacatgt togaccctt 21060  
 tgggttctcg gaccgccggc tcaagcagat ttacagcttc gactacgagg ccatgctgcg 21120  
 ccgaagcgcc ctggcctcct cggccgaccg ctgtctcagc ctcgaacagt ccaccagac 21180  
 cgtgcagggg cccgactccg ccgcctgcgg acttttttgt tgcatgttct tgcatgcgtt 21240  
 cgtgcactgg cccgaccgac ccatggacgg aaacccacc atgaacttgc tgacgggggt 21300  
 gcccaacggc atgctacaat cgccacaggt gctgccacc ctccggcgca accaggagga 21360  
 gctctaccgc ttctcgcgc gccactcccc ttacttccga tcccaccgcg ccgccatcga 21420  
 acacgccacc gcttttgaca aaatgaaaca actgcgtgta tctcaataaa cagcactttt 21480  
 tattttacat gcactggagt atatgcaagt tatttaaaag tcgaaggggt tctcgcgctc 21540  
 gtcggtgtgc gccgcgctgg ggagggccac gttgcggtac tggacttgg aaagccactt 21600  
 gaactcgggg atcaccagtt tgggcactgg ggtctcgggg aaggtctcgc tccacatgcg 21660  
 ccggctcatc tgcagggcgc ccagcatgtc agggccggag atcttgaaat cacagttggg 21720  
 gccggtgctc tgcgcgcgcg agttgcggta cacgggggtg cagcactgga acaccatcag 21780  
 actggggtac ttcacactgg caagcacgct cttgtcgcta atctgatcct tgtccaggtc 21840  
 ctggcggtt ctcaggccga acggggtcat cttgcacagc tggcggccca ggaagggcac 21900  
 gctctgaggc ttgtggttac actcgcagtg cacgggcata agcatcatcc ccgcgccgcg 21960  
 ctgcatattc gggtagaggg ccttgacgaa ggccgcgatc tgcttgaaag cttgctgggc 22020  
 cttggcccc tcgctgaaga acagaccgca gctcttcccg ctgaaactgg tattcccgca 22080  
 cccggcatca tgcacgcagc agcgcgcgct atggctggtc agttgcacca cgtccgtcc 22140  
 ccagcggttc tgggtcacct tagccttget gggctgctcc ttcagcgcgc gctgtccgtt 22200

ES 2 663 688 T3

ctcgctggtc acatccatct ccaccacgtg gtccttgtga atcatcaccg ttccatgcag 22260  
 acaacttgagc tgaccttcca cctcgggtgca gccgtgatcc cacaggacgc agccgggtgca 22320  
 ctcccaattc ttgtgcgcga tcccgcgtgtg gctgaaaatg taaccttgca acagggcgacc 22380  
 cataatgggtg ctaaattgatt tctgggtgggt gaatgtcagt tgcattcccgc gggcctcctc 22440  
 gttcatccag gtctggcaca tcttctggaa gatctcggtc tgctccggca tgagcttgta 22500  
 agcatcgcgc aagccgctgt cgacgcggta gcgttccatc agcacgttca tggtatccat 22560  
 gcccttctcc catgacgaga ccagaggcag actcaggggg ttgocgcacgt tcaggacacc 22620  
 aggggtcgcg ggctcgcgca tgcgttttcc gtccttgccct tccttcaaca gaaccggagg 22680  
 ctggctgaat cccactcca cgatcacggc gtcttctctg ggcatctctt cgtcggggtc 22740  
 taccttggtc acatgcttgg tctttctggc ttgcttcttt tttggagggc tgtccacggg 22800  
 gaccacgtcc tctcgggaag acccggagcc caccgcgtga tactttcggc gcttgggtggg 22860  
 cagaggaggt ggcggcggcg aggggctcct ctctgctcc gccggatagc gcgcccagcc 22920  
 gtggcccccg ggcggagtgg cctctcgcct catgaaccgg cgcacgtcct gactgccgcc 22980  
 ggccattggt tcttagggga agatggagga gcagccgcgt aagcaggagc aggaggagga 23040  
 cttaccacc cagagcaac ccaaaatcga gcaggacctg ggcttcgaag agccggctcg 23100  
 tctaaaacc ccacaggatg aacaggagca cgagcaagac gcaggccagg aggagaccga 23160  
 cgctgggctc gagcatggct acctgggagg agaggaggat gtgctgctaa aacacctgca 23220  
 gcgccagtcc ctcatcctcc gggacgccct ggccgaccgg agcgaacc ccctcagcgt 23280  
 cgaggagctg tgcggggcct acgagctcaa cctcttctcg ccgcgcgtgc ccccaaacg 23340  
 ccagcccaac ggcacctgcg agcccaacc gcgtctcaac ttctatcccg tctttgcgggt 23400  
 ccccgaggcc cttgccacct atcacatctt tttcaagaac caaaagatcc ccatctcctg 23460  
 tcgcccgaat cgcactcgcg ccgacgcgct cctcgcctcg gggcccggcg cgcgcatacc 23520  
 tgatatcgtc tccctggaag aggtgcccaa gatcttcgaa gggctcggtc gggacgagac 23580  
 gcgcgcggca aacgctctga aagaaacagc agaggaagag ggttacacta gcgccctggt 23640  
 agagttggaa ggcgacaacg ccaggctggc cgtgcttaag cgcagcgtcg agctcaccca 23700  
 tttgcctac cccgcgctca acctcccgcc caaggctcatg cgtcgcataca tggatcagct 23760  
 catcatgccc cacatcgagg cccttgatga aagtccaggaa cagcgcgccg agaacgccc 23820  
 gcccgctggtc agcgcgagga tgctcgcgcg ctggctcggg acccgcgacc cccaggccct 23880  
 ggagcagcgg cgcaagctca tgctggcctg ggtcctggtc acccttgagc tcgaatgcat 23940  
 gcgcgcgttt tttaccgacc ccgagacct gcgcaaggct gaggagacc tcgactacac 24000  
 tttcagacac ggtttcgtca ggcaggcctg caagatctcc aacgtggagc tgaccaacct 24060

ES 2 663 688 T3

ggtctcctgc ctggggatcc tacacgagaa ccgcttggga cagaccgtgc tccactctac 24120  
 cctgaagggc gaggcgcggc gggactacat ccgcgactgc gtctttctct ttctctgcca 24180  
 cacatggcaa gcggccatgg gcgtgtggca gcagtgtctc gaggacgaga acctgaagga 24240  
 gctggacaag cttcttgcta gaaaccttaa aaagctgtgg acgggcttcg acgagcgcac 24300  
 cgtcgcctcg gacctggccg agatcgtctt ccccgagcgc ctgaggcaga cgctgaaagg 24360  
 agggctgccc gacttcatga gccagagcat gttgcaaac taccgcactt tcattctcga 24420  
 gcgatctggg atgctgcccg ccacctgcaa cgccttcccc tccgactttg tcccgtgag 24480  
 ctaccgagag tgtccccgc cgctgtggag cactgctac ctcttgacg tggccaacta 24540  
 cattgcccac cactcggatg tgatcgagga cgtgagcggc gaggggctgc tcgagtgcca 24600  
 ctgtcgctgc aacctatgct ccccgaccg ctccctggtc tgcaaccccc agctactgag 24660  
 cgagaccag gtcacggta cctttgagct gcaaggccg caggagtcca ccgctccgct 24720  
 gaaactcacg ccggggtgt ggacttccgc gtacctgccc aaattgtac ccgaggacta 24780  
 ctacgccat gagataaagt tcttcgagga ccaatcgcgt ccgcagcacg cggatctcac 24840  
 ggctcgctc atcaccagc gcgcgatcct cggccaattg cacgccatcc aaaaatcccg 24900  
 ccaagagttt cttctgaaaa agggtagagg ggtctacctg gacccccaga cgggcgaggt 24960  
 gctcaacccg ggtctcccc agcatgccga ggaagaagca ggagccgcta gtggaggaga 25020  
 tggagaaga atgggacagc caggcagagg aggacgaatg ggaggaggag acagaggagg 25080  
 aagacttga agaggtgaa gaggagcagg caacagagca gcccgctgcc gcaccatccg 25140  
 cgcggcagc ccctccggtc acggatacaa cctccgcagc tccggccaag cctcctcgta 25200  
 gatgggatcg agtgaagggt gacggtaagc acgagcgaca gggctaccga tcatggaggg 25260  
 cccacaaagc cgcgatcatc gcctgcttgc aagactgagg ggggaacatc gctttcgccc 25320  
 gccgctacct gctctccac cgcggggtga acatccccg caactgtgtg cattactacc 25380  
 gtcaccttca cagctaagaa aaagcaagtc aaaggagtgc ccggaggagg aggctgagg 25440  
 atcgcggcga acgagccctt gaccaccagg gagctgagga accggatctt cccactctt 25500  
 tatgccattt ttacgaaaag tcgaggtcag cagcaagagc tcaaagtaaa aaaccggctc 25560  
 ctgcgctcgc tcaccgcag ttgctgtac cacaaaaacg aagatcagct gcagcgcact 25620  
 ctogaagacg ccgaggctct gttccacaag tactgcgcgc tgactcttaa agactaaggc 25680  
 gcgcccaccc ggaaaaaagg cgggaattac ctcatcgcca ccatgagcaa ggagattccc 25740  
 accccttaca tgtggagcta tcagccccg atgggcctgg ccgcgggcgc ctcccaggac 25800  
 tactccacc gcataactg gcttagtgcc ggcccctcga tgatctcacg ggtcaacggg 25860  
 gtccgtaacc atcgaaacca gatattgttg cagcaggcgg cggtcacctc cacgcccagg 25920  
 gcaaagctca acccgcgtaa ttggccctcc accctggtgt atcaggaaat ccccgggccg 25980

ES 2 663 688 T3

actaccgtac tacttccgcg tgacgcactg gccgaagtcc gcatgactaa ctcaggtgtc 26040  
cagctggccg ggggocgttc cgggtgcccg ctccgcccac aatcgggtat aaaaaccctg 26100  
gtgatccgag gcagaggcac acagctcaac gacgagttgg tgagctctta caatcgtctg 26160  
cgaccggacg gagtgttcca actagccgga gccgggagat cgtccttcac tcccaaccag 26220  
gcctacctga ccttgcagag cagctcttcg gagcctcgct cgggaggcat cggaaccac 26280  
cagttcgtgg aggagtttgt gccctcggtc tacttcaacc ccttctcggg ctccgaggc 26340  
ctctaccogg acgagtttat accgaacttc gacgcagtga gagaagcggg ggacggctac 26400  
gactgaagct tgttgattaa aagcccagaa accaatcaga cccttcctca tttccccatc 26460  
ccaatactca taagaataaa tcattggaat taatcattca ataaagatca cttacttgaa 26520  
atctgaaagt atgtctctgg tgtagttgct cagcaacacc tcggtagcct cctcccagct 26580  
ctggtactcc agtccccggc gggcggcgaa ctccctccac accttgaaag ggatgtcaaa 26640  
gaggctccgg gtggaagatg acttcaaccc cgtctacccc tatggctacg cgcggaatca 26700  
gaatatcccc ttccctcactc cccccttctgt ctccctccgat ggattcaaaa acttcccccc 26760  
tggggtagctg tcaactcaaac tggctgatcc aatcaccatt accaatgggg atgtatccct 26820  
caaggtggga ggtggtctca ctttgcaaga tggaaaccta actgtaaacc ctaaggctcc 26880  
actgcaagtt aatactgata aaaaacttga gcttgcatat gataatccat ttgaaagtag 26940  
tgctaataaaa cttagtttaa aagtaggaca tggattaaaa gtattagatg aaaaaagtgc 27000  
tgcgggggta aaagatttaa ttggcaaac tgtgggttta acaggaaaag gaataggcac 27060  
tgaaaattta gaaaatacag atggtagcag cagaggaatt ggtataaatg taagagcaag 27120  
agaaggggtg acatttgaca atgatggata cttggtagca tggaaaccaa agtatgacac 27180  
gcgcacactt tggacaacac cagacacatc tccaaactgc acaattgctc aagataagga 27240  
ctctaaaactc actttggtac ttacaaagtg tggaaagtcaa atattagcta atgtgtcttt 27300  
gattgtggtc gcaggaaagt accacatcat aaataataag acaaatccaa aaataaaaag 27360  
ttttactatt aaactgctat ttaataagaa cggagtgctt ttagacaact caaatcttgg 27420  
aaaagcttat tggaaactta gaagtggaaa ttccaatggt tcgacagctt atgaaaaagc 27480  
aattggtttt atgcctaatt tggtagcgta tccaaaaccc agtaattcta aaaaatatgc 27540  
aagagacata gtttatggaa ctatatatct tgggtggaaaa cctgatcagc cagcagtcac 27600  
taaaactacc ttttaaccaag aaactggatg tgaatactct atcacattta actttagttg 27660  
gtccaaaacc tatgaaaatg ttgaatttga aaccacctct tttacctct cctatattgc 27720  
ccaagaatga aagaccaata aacgtgtttt tcatttgaaa ttttcatgta tctttattga 27780  
tttttacacc agcacgagta gacagctctc caccaccagc ccattttaca gtgtacacgg 27840

ES 2 663 688 T3

ttctctcagc acgggtagcc ttaaataaggg aaatattctc attagtgcgg gaattggact 27900  
 tggggctctat aatccacaca gtttcctggc gagccaaacg ggggtcggtg attgaaataa 27960  
 agccgtcctc tgaaaagtca tccaagcggg cctcacagtc caaggtcaca gtctggtgga 28020  
 acgagaagaa cgcacagatt catactcgga aaacaggatg ggtctgtgcc tctccatcag 28080  
 cgccctcagc agtctctgcc gccggggctc ggtgcggctg ctgcaaattg gatcgggatc 28140  
 acaagtctct ctgactatga tccaacagc cttcagcatc agtctcctgg tgcgacgggc 28200  
 acagcaccgc atcctgatct ctgccatggt ctcacagtaa gtgcagcaca taatcaccat 28260  
 gttattcagc agcccataat tcagggcgct ccagccaaag ctcatgttgg gaatgatgga 28320  
 acccacgtga ccatcgtacc agatgcgaca gtatatcaga tgctgtcccc tcatgaacac 28380  
 actgcccattg tacatgatct ctttgggcat gtttctgttt acaatctggc ggtaccaggg 28440  
 gaagcgctgg ttgaacatgc acccgtaaat gactctcctg aaccacacgg ccagcagggg 28500  
 gcctcccgcc cgacactgca gggagccagg ggatgaacag tggcaatgca ggatccagcg 28560  
 ctctgacctg ctcaccattt gagctcttac caagtccagg gtagcggggc acaggcacac 28620  
 tgacatacat ctttttaaaa tttttatttc ctctgtggtg aggatcatat cccaggggac 28680  
 tggaaactct tggagcaggg taaagccagc agcacatggt aatccacgga cagaacttac 28740  
 attatgataa tctgcatgat cacaatcggg caacagggga tgttgttcag tcagtgaagc 28800  
 cctggtttcc tcatcagatc gtggtaaacg ggccctgcga tatggatgat ggcggagcga 28860  
 gctggattga atctcggttt gcattgtagt ggattctctt gcgtaccttg tcgtacttct 28920  
 gccagcagaa atgggccctt gaacagcata taccctcctc acggccgtcc tttcgtctct 28980  
 gccgctcagt catccaacta aagtacatcc attctcgaag attctggaga agttcctctg 29040  
 catctgataa aataaaaaac ccgtccatgc gaattcccct catcacatca gccaggactc 29100  
 tgtaggccat ccccatccag ttaatgctgc cttgtctatc attcagaggg ggcgggtggca 29160  
 ggactggaag aaccattttt attccaaaac gtctcgaagg acgataaagt gcaagtcacg 29220  
 caggtgacag cgttcccctc cgctgtgctg gtggaaacag acagccaggt caaaaccac 29280  
 tctattttca aggtgctcga ccgtggcttc gagcagtggc tctacgcgca catccagcat 29340  
 aagaatcaca ttaaaggctg gccctccatc gatttcatca atcatcaggt tacattcctg 29400  
 caccatcccc aggtaattct catttttcca gccttggatt atctctacaa attgttggtg 29460  
 taagtccact ccgcacatgt ggaaaagctc ccacagtgcc ccctccactt tcataatcag 29520  
 gcagaccttc ataatagaaa cagatcctgc tgctccacca cctgcagcgt gttcaaaaaca 29580  
 acaagattca ataaggttct gccctccgcc ctgagctcgc gcctcaatgt cagctgcaaa 29640  
 aagtcactta agtctgggc cactacagct gacaattcag agccagggct aagcgtggga 29700  
 ctggcaagcg taagggaaaa ctttaatgct ccaaagctag cacccaaaaa ctgcatgctg 29760



ES 2 663 688 T3

gaataagctc tctttgtgtc tccggtgatg ccttccaaaa tgtgagtgat aaagcgtggt 29820  
 agtttttctt taatcatttg cgtaatagaa aagtctctta aataagtcac taggacccca 29880  
 gggaccacaa tgtggtagct tacaccgcgt cgctgaagca tggttagtag agatgagagt 29940  
 ctgaaaaaca gaaagcatgc actaaactaa ggtggctatt ttcactgaag gaaaaatcac 30000  
 tctctccagc agcagggtag ccactgggtg gcccttgcgg acatacaaaa atcgggtccgt 30060  
 gtgattaata agcagcacag taagttcctg tcttcttccg gcaaaaatca catcagactg 30120  
 ggttagtatg tcctggcat ggtagtcatt caaggccata aatctgccct gatatccagt 30180  
 aggaaccagc aactcactt ttaggtgaag caataccacc ccatgcccag gaatgtggaa 30240  
 agattcaggg caaaaaaatt atatctattg ctagcccctt cctggacggg agcaatccct 30300  
 ccaggactat ctataaaagc atacagagat tcagccatag cttagcccgc ttaccagtag 30360  
 acagaaagca cagcagtaca agcgccaaca gcagcaactg actaccact gaccagctc 30420  
 cctatntaaa ggcaccttac actgacgtaa tgaccaaaagg tctaaaaacc ccgcaaaaa 30480  
 aaacacacac gccctgggtg tttttcacia aaacacttcc gcgttctcac ttctctgtat 30540  
 cgatnttggt actcaacttc cgggttccca cgttacgtca cttctgccct tacatgtaac 30600  
 ttggccgtat ggcgccatct tgcccacgtc caaaatggct ttcatgaccg gccacgcctc 30660  
 cgcgccggcc gttagccgtg cgtcgtgacg ttatntgcat caccgcttct cgtccaatca 30720  
 gcgntggctc cgccccaaaa ccgntaaaat tcaaaagctc atntgcatat taactnttgt 30780  
 ttactnttggt gggatatatta ttagatagtt aattaaggat gcatgnttaa actcgacagc 30840  
 gacacacttg catcggtatgc agcccggnta acgtgccggc acggcctggg taaccaggta 30900  
 tnttgtccac ataaccgtgc gcaaaatgnt gtggataagc aggacacagc agcaatccac 30960  
 agcaggcata caaccgcaca ccgaggttac tccgntctac aggttacgac gacatgtcaa 31020  
 tactntccct tgacagggcat tgatggaatc gtagtctcac gctgatagtc tgatcgacaa 31080  
 tacaagtggg accgtgntcc cagaccgata atcagaccga caacacgagt gggatcgtgg 31140  
 tcccagacta ataatcagac cgacgatacg agtgggaccg tggntccaga ctaataatca 31200  
 gaccgacgat acgagtggga ccgntgntcc agactaataa tcagaccgac gatacgagtg 31260  
 ggaccgtggt cccagactaa taatcagacc gacgatacga gtgggacat gntccagac 31320  
 taataatcag accgacgata cgagtgggac cgtgntccca gtctgattat cagaccgacg 31380  
 atacgagtgg gaccgtgntc ccagactaat aatcagaccg acgatacagag tgggaccgtg 31440  
 gtcccagact aataatcaga ccgacgatac gagtgggacc gtgntccag tctgattatc 31500  
 agaccgacga tacaagtgga acagtgggcc cagagagaat attcaggcca gntatgntt 31560  
 ctggcctgta acaaggaca ttaagntaaag acagataaac gtagactaaa acgtgntcgc 31620

ES 2 663 688 T3

atcagggtgc tggcttttca agttccttaa gaatggcctc aattttctct atacactcag 31680  
 ttggaacacg agacctgtcc aggttaagca ccattttatc gcccttatac aatactgtcg 31740  
 ctccaggagc aaactgatgt cgtgagctta aactagttct tgatgcagat gacgttttaa 31800  
 gcacagaagt taaaagagtg ataacttctt cagcttcaaa tatcacccca gcttttttct 31860  
 gctcatgaag gttagatgcc tgctgcttaa gtaattcctc tttatctgta aaggcttttt 31920  
 gaagtgcac acctgaccgg gcagatagtt caccgggggtg agaaaaaga gcaacaactg 31980  
 atttaggcaa tttggcgggtg ttgatacagc gggtaataat cttacgtgaa atattttccg 32040  
 catcagccag cgcagaaata tttccagcaa attcattctg caatcggctt gcataacgct 32100  
 gaccacgttc ataagcactt gttgggcgat aatcgttacc caatctggat aatgcagcca 32160  
 tctgctcatc atccagctcg ccaaccagaa cagcataatc actttcggta agtgcagcag 32220  
 ctttacgacg gcgactccca tcggcaatth ctatgacacc agatactctt cgaccgaacg 32280  
 ccgggtgtctg ttgaccagtc agtagaaaag aagggatgag atcatccagt gcgtcctcag 32340  
 taagcagctc ctggtcacgt tcattacctg accataccgg agaggtcttc tcaaacactat 32400  
 caccocggag cacttcaaga gtaaacttca catcccgacc acatacaggc aaagtaatgg 32460  
 cattaccgcg agccattact cctacgcgcg caattaacga atccaccatc ggggcagctg 32520  
 gtgtcgataa cgaagtatct tcaaccgggt gagtattgag cgtatgtttt ggaataacag 32580  
 gcgcacgctt cattatctaa tctccagcgg tggtttaatc agacgatcga aaatthcatt 32640  
 gcagacaggt tcccaaatag aaagagcatt tctccaggca ccagttgaag agcgttgatc 32700  
 aatggcctgt tcaaaaacag ttctcatccg gatctgacct ttaccaactt catccgtttc 32760  
 acgtacaaca ttttttagaa ccatgcttcc ccaggcatcc cgaatthgct cctccatcca 32820  
 cggggactga gagccattac tattgctgta tttggtaagc aaaatacgtat catcaggctc 32880  
 gaacccttta agatcaacgt tcttgagcag atcacgaagc atatcgaaaa actgcagtg 32940  
 ggaggtgtag tcaacaact cagcaggcgt ggggaacaatc agcacatcag cagcacatac 33000  
 gacattaatc gtgccgatac ccaggttagg cgcgctgtca ataactatga catcatagtc 33060  
 atgagcaaca gtttcaatgg ccagtcggag catcaggtgt ggatcgggtg gcagtttacc 33120  
 ttcataaat ttgccatta actcagtttc aatacgggtc agagccagac aggaaggaat 33180  
 aatgtcaagc cccggccagc aagtgggctt tattgcataa gtgacatcgt ccttttcccc 33240  
 aagatagaaa ggcaggagag tgtcttctgc atgaatatga agatctggta cccatccgtg 33300  
 atacattgag gctgttccct gggggtcgtt accttccacg agcaaaacac gtagcccctt 33360  
 cagagccaga tcctgagcaa gatgaacaga aactgagggt ttgtaaacgc cacctttatg 33420  
 ggcagcaacc ccgatcaccg gtggaaatac gtcttcagca cgtcgcfaat gcgtaccaa 33480  
 cacatcacgc atatgattaa tttgttcaat tgtataacca acacgttgct caaccctcc 33540

ES 2 663 688 T3

togaatttcc atatccgggt gcggtagtcg ccctgctttc tcggcatctc tgatagcctg 33600  
 agaagaaacc ccaactaaat ccgctgcttc acctattctc cagcgccggg ttatttttct 33660  
 cgcttcoggg ctgtcatcat taaactgtgc aatggcgata gccttcgtca tttcatgacc 33720  
 agcgtttatg cactggttaa gtgtttccat gagtttcatt ctgaacatcc tttaatcatt 33780  
 gctttgcggt tttttattaa atcttgcaat ttactgcaaa gcaacaacaa aatcgcaaag 33840  
 tcatcaaaaa accgcaaagt tgtttaaaat aagagcaaca ctacaaaagg agataagaag 33900  
 agcacatacc tcagtcactt attatcacta gcgctcgccg cagccgtgta accgagcata 33960  
 gcgagcgaac tggcgaggaa gcaaagaaga actgttctgt cagatagctc ttacgctcag 34020  
 cgcaagaaga aatatccacc gtgggaaaaa ctccaggtag aggtacacac gcggatagcc 34080  
 aattcagagt aataaactgt gataatcaac cctcatcaat gatgacgaac taacccccga 34140  
 tatcaggtca catgacgaag ggaaagagaa ggaaatcaac tgtgacaaac tgccctcaaa 34200  
 tttggcttcc ttaaaaatta cagttcaaaa agtatgagaa aatccatgca ggctgaagga 34260  
 aacagcaaaa ctgtgacaaa ttaccctcag taggtcagaa caaatgtgac gaaccaccct 34320  
 caaatctgtg acagataacc ctcagactat cctgtcgtca tgggaagtgat atcgcggaag 34380  
 gaaaatacga tatgagtcgt ctggcggcct ttctttttct caatgtatga gaggcgcatt 34440  
 ggagttctgc tgttgatctc attaacacag acctgcagga agcggcggcg gaagtcaggc 34500  
 atacgctggt aactttgagg cagctggtaa cgctctatga tccagtcgat tttcagagag 34560  
 acgatgcctg agccatccgg cttacgatac tgacacaggg attcgtataa acgcatggca 34620  
 tacggattgg tgatttcttt tgtttcacta agccgaaact gcgtaaaccg gttctgtaac 34680  
 ccgataaaga agggaatgag atatgggttg atatgtacac tgtaaagccc tctggatgga 34740  
 ctgtgcgcac gtttgataaa ccaaggaaaa gattcatagc ctttttcatc gccggcatcc 34800  
 tcttcagggc gataaaaaaac cacttccctc cccgcgaaac tcttcaatgc ctgccgtata 34860  
 tccttactgg cttccgcaga ggtcaatccg aatatttcag catatttagc aacatggatc 34920  
 tcgcagatac cgatcatgttc ctgtaggggt ccatcagatt ttctgatctg gtcaacgaac 34980  
 agatacagca tacgtttttg atcccgggag agactatatg ccgcctcagt gaggtcgttt 35040  
 gactggacga ttcgcgggct atttttacgt ttcttgatgat tgataaccgc tgtttccgcc 35100  
 atgacagatc catgtgaagt gtgacaagtt tttagattgt cacactaaat aaaaaagagt 35160  
 caataagcag ggataacttt gtgaaaaaac agcttcttct gagggcaatt tgtcacaggg 35220  
 ttaagggcaa tttgtcacag acaggactgt catttgaggg tgatttgtca cactgaaagg 35280  
 gcaatttgtc acaacacctt ctctagaacc agcatggata aaggcctaca aggcgctcta 35340  
 aaaaagaaga tctaaaaact ataaaaaaaa taattataaa aatatccccg tggataagtg 35400

ES 2 663 688 T3

gataacccca agggaagttt tttcaggcat cgtgtgtaag cagaatatat aagtgctggt 35460  
ccctggtgct tctcogctca ctogagggct tgcgctgcgc tcgactgcgg cgagcctact 35520  
ggctgtaaaa ggacagacca catcatgggt ctgtgttcat taggttggtc tgtccattgc 35580  
tgacataatc cgctccactt caacgtaaca ccgcacgaag atttctattg ttcctgaagg 35640  
catattcaaa tcgttttctg taccgcttgc aggcacatg acagaacact acttcctata 35700  
aacgctacac aggctcctga gattaataat gcggatctct acgataatgg gagattttcc 35760  
cgactgtttc gttcogcttct cagtggataa cagccagctt ctctgtttaa cagacaaaaa 35820  
cagcatatcc actcagttcc acatttccat ataaaggcca aggcatttat tctcaggata 35880  
attgtttcag catcgcaacc gcatcagact ccggcatcgc aaactgcacc cggtgccggg 35940  
cagccacatc cagcgcacaaa accttcgtgt agacttccgt tgaactgatg gacttatgtc 36000  
ccatcaggct ttgcagaact ttcagcggta taccggcata cagcatgtgc atcgcatagg 36060  
aatggcggaa cgtatgtggt gtgaccggaa cagagaacgt cacaccgtca gcagcagcgg 36120  
cggcaaccgc ctccccaatc caggtcctga ccgttctgtc cgtcacttcc cagatccgcg 36180  
ctttctctgt ccttcctgtg cgacggttac gccgctccat gagcttatcg cgaataaata 36240  
cctgtgacgg aagatcactt cgcagaataa ataaatcctg gtgtccctgt tgataccggg 36300  
aagccctggg ccaacttttg gcgaaaatga gacgttgatc ggcacgtaag aggttccaac 36360  
tttcaccata atgaaataag atcaactacc ggcgtatfff ttgagttatc gagattttca 36420  
ggagctaagg aagctaaaat ggagaaaaaa atcaactggat ataccaccgt tgatatatcc 36480  
caatggcatc gtaaagaaca ttttgaggca tttcagtcag ttgctcaatg tacctataac 36540  
cagaccgttc agctggatat tacggccttt ttaaagaccg taaagaaaaa taagcacaag 36600  
ttttatccgg cctttattca cattcttgcc cgcctgatga atgctcatcc ggaattccgt 36660  
atggcaatga aagacggtga gctggtgata tgggatagtg ttcacccttg ttacaccggt 36720  
ttccatgagc aaactgaaac gttttcatcg ctctggagtg aataccacga cgatttccgg 36780  
cagtttctac acatatattc gcaagatgtg gcgtgttacg gtgaaaacct ggcctatttc 36840  
cctaaagggg ttattgagaa tatgtttttc gtctcagcca atccctgggt gagtttcacc 36900  
agttttgatt taaacgtggc caatatggac aacttcttcg cccccgtttt caccatgggc 36960  
aaatattata cgcaaggcga caaggtgctg atgocgctgg cgattcaggt tcatcatgcc 37020  
gtctgtgatg gcttccatgt cggcagaatg cttaatgaat tacaacagta ctgcatgag 37080  
tggcagggcg gggcgtaatt tttttaagge agttattggt gcccttaaac gcctggttgc 37140  
tacgctgaa taagtataa taagcggatg aatggcagaa attcgatgat aagctgtcaa 37200  
acatgagaat gggtcgag 37218

<210> 8

ES 2 663 688 T3

<211> 38240  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> /nota="Descripción de secuencia artificial: pRAB19aGFP\_5pIX+SV40"

<400> 8  
 gaagttccta ttccgaagtt cctattctct agaaagtata ggaacttcaa ttcccatgtc 60  
 agccgttaag tgttcctgtg tcaactcaaaa ttgctttgag aggctctaag ggcttctcag 120  
 tgcgttacat ccctggcttg ttgtccacaa ccgttaaacc taaaagctt taaaagcctt 180  
 atatattctt ttttttctta taaaacttaa aaccttagag gctatttaag ttgctgattt 240  
 atattaattt tattgttcaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg 300  
 ttagccatga gagcttagta cgtagccat gagggtttag ttcgtaaacc atgagagcct 360  
 agtacgtaa acatgagagc ttagtacgtg aaacatgaga gcttagtacg tactatcaac 420  
 aggttgaact gctgatcttc agatcctcta cgccggacgc atcgtggccg gatccgattt 480  
 attcaacaaa gccacgttgt gtctcaaaat ctctgatggt acattgcaca agataaaaat 540  
 atatcatcat gaacaataaa actgtctgct tacataaaca gtaatacaag ggggtgtatg 600  
 agccatattc aacgggaaac gtcttgctcg aggccgcat taaattcaa catggatgct 660  
 gatttatatg ggtataaatg ggctcgcgat aatgtcgggc aatcaggtgc gacaatctat 720  
 cgattgtatg ggaagcccga tgcgccagag ttgtttctga aacatggcaa aggtagcgtt 780  
 gccaatgatg ttacagatga gatggtcaga ctaaactggc tgacggaatt tatgcctctt 840  
 ccgaccatca agcattttat ccgtactcct gatgatgcat ggttactcac cactgcgatc 900  
 cccgggaaaa cagcattcca ggtattagaa gaatatcctg attcaggtga aatattggt 960  
 gatgcgctgg cagtgttctt gcgccggtg cattcgattc ctgtttgtaa ttgtcctttt 1020  
 aacagcgatc gcgtatttctg tctcgctcag gcgcaatcac gaatgaataa cggtttggtt 1080  
 gatgcgagtg attttgatga cgagcgtaat ggctggcctg ttgaacaagt ctggaaagaa 1140  
 atgcataagc ttttgccatt ctcaccgat tcagtcgtca ctcatggtga tttctcactt 1200  
 gataacctta tttttgacga ggggaaatta ataggttgta ttgatgttg acgagtcgga 1260  
 atgcagacc gataccagga tcttgccatc ctatggaact gcctcgggtga gttttctcct 1320  
 tcattacaga aacggctttt tcaaaaatat ggtattgata atcctgatat gaataaattg 1380  
 cagtttcatt tgatgctcga tgagtttttc taatcagaat tggttaattg gttgtaacac 1440  
 tggcttaatt aactatctaa taatataccc cacaaagtaa acaaaagtta atatgcaaat 1500  
 gagcttttga attttaacg ttttggggcg gagccaacgc tgattggacg agaagcggtg 1560  
 atgcaataaa cgtcacgacg cacggctaac ggccggcgcg gaggcgtggc ctaggccgga 1620

ES 2 663 688 T3

agcaagtcgc ggggctaattg acgtataaaa aagcggactt tagacccgga aacggccgat 1680  
 tttcccgcgg ccacgcccgg atatgaggta attctgggcg gatgcaagtg aaattaggtc 1740  
 attttggcgc caaaactgaa tgaggaagtg aaaagtgaaa aatacctgtc ccgcccaggg 1800  
 cggaatattt accgagggcc gagagacttt gaccgattac gtggggtttc gattgcggtg 1860  
 tttttttcgc gagaaggtaa actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa 1920  
 gtacgccccc tattgacgtc aatgacggta aatggcccgc ctggcattat gcccagtaca 1980  
 tgaccttatg ggactttcct acttggcagt acatctacgt attagtcatc gctattacca 2040  
 tggatgatgcg gttttggcag tacatcaatg ggcgtggata gcggtttgac tcacggggat 2100  
 ttccaagtct ccacccatt gacgtcaatg ggagtttgtt ttggcaccaa aatcaacggg 2160  
 actttccaaa atgtcgtaac aactccgcc cattgacgca aatgggcggg aggcgtgtac 2220  
 ggtgggaggt ctatataagc agagctgggt tagtgaaccg tcagatccgc tagcgtacc 2280  
 ggactcagat ctcgagctca agcttcgaat tctgcagtcg acggtaccgc gggcccggga 2340  
 tccaccggtc gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat 2400  
 cctggctcag ctggacggcg acgtaaaccg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga 2460  
 gggcgatgcc acctacggca agctgacct gaagtctatc tgcaccaccg gcaagctgcc 2520  
 cgtgccctgg cccaccctcg tgaccacct gacctacggc gtgcagtgtc tcagccgcta 2580  
 ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca 2640  
 ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcccg aggtgaagtt 2700  
 cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg 2760  
 caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc 2820  
 cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg 2880  
 cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgtc 2940  
 gctgcccgac aaccactacc tgagcaccga gtccgcccct agcaaagacc ccaacgagaa 3000  
 gcgcgatcac atggtcctgc tggagtctgt gaccgcccgc gggatcactc tcggcatgga 3060  
 cgagctgtac aagtaaagcg gcccgactc tagatcataa tcagccatac cacatttcta 3120  
 gaggttttac ttgctttaa aaacctcca cacctcccc tgaacctgaa acataaaatg 3180  
 aatgcaattg ttgttgttaa cttgtttatt gcagcttata atggttaca ataaagcaat 3240  
 agcatcacia atttcacaaa taaagcattt ttttactgc attctagttg tggtttctcc 3300  
 aaactcatca atgtatctta aatcgaattc aagcatatgc tgaaatgtgt gggcgtggct 3360  
 taagggggg aaagaatata taaggtgggg gtcttatgta gttttgtatc tgttttgag 3420  
 cagccgcccgc cgcctccgga cgcgtgaagt tcctattctc tagaaagtat aggaacttcg 3480  
 cgtaaatgt aagcgttaat atttgttaa aattcgcgtt aaattttgt taaatcagct 3540

ES 2 663 688 T3

cattttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta taaatcaaaa gaatagaccg 3600  
agataggggtt gagtgttggt ccagtttggga acaagagtcc actattaaag aacgtggact 3660  
ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg cccactacgt gaaccatcac 3720  
cctaatacaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact aaatcggaac cctaaagggga 3780  
gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaaacgt ggcgagaaag gaaggggaaga 3840  
aagcgaaagg agcggggcgt agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg cgcgtaacca 3900  
ccacaccgcg cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgctc aggtggcact tttcggggaa 3960  
atgtgcgcyg aaccctatt tgtttatfff tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca 4020  
tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt cctgagggcg 4080  
aaagaaccag ctgtggaatg tgtgtcagtt aggggtgtgga aagtccccag gctccccagc 4140  
aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg gaaagtcccc 4200  
aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccatagt 4260  
cccgcccta actccgcca tcccgcctt aactccgccc agttccgccc attctccgcc 4320  
ccatggctga ctaatffff ttatffatgc agaggccgag gccgcctcgg cctctgagct 4380  
attccagaag tagtgaggag gctfffftg aggggggtggg gtaccaggta agtgtacca 4440  
attcgcccta tagtgagtcg tattacaatt cactggccgt cgtffttaca cgtcgtgact 4500  
gggaaaacc tggcgttacc caacgtgaga ccagaccacc tggatgatggc ctgtaccggg 4560  
accgagttca gctccagtg ggaggacaca gattagaggt aggtttgagt agtgggcgtg 4620  
gctaattgtga gtataaaggc ggggtgtctta cgagggtctt tttgctfftc tgcagacatc 4680  
atgaacggga ccggcggggc ctccgaaggg gggctfffta gcccttattt gacaaccgcg 4740  
ctgccgggat gggccggagt tcgtcagaat gtgatgggat ctacggtgga tgggcgtcca 4800  
gtgcttccag caaatctctc gaccatgacc tacgcgaccg tggggagctc gtcgcttgac 4860  
agcaccgccc cagccgcggc agccgcagcc gccatgacag cgacgagact ggcctcgagc 4920  
tatatgcca gcagcggtag cagccctct gtgccagtt ccatcatcgc cgaggagaaa 4980  
ctgctggccc tgctggccga gctggaagcc ctgagccgcc agctggcccgc cctgaccag 5040  
caggtgtccg atctccgca gcaacagcag cagcaaaata aatgaattca ataaacacag 5100  
attctgattc aaacagcaaa gcatotffat tatttattff ttccgcgcgc gtagggcctg 5160  
gtccacctct cccgatcatt gagagtgcgg tggatffftt ccaggaccgc gtagaggtgg 5220  
gattggatgt tgaggtacat gggcatgagc ccgtcccggg ggtggaggta gcaccactgc 5280  
atggcctcgt gctctggggc cgtgtttag ataatccagt catagcaggg gcgctggggc 5340  
tgggtcctgga tgatgtcctt gaggaggaga ctgatggcca cggggagccc cttggtgtag 5400

ES 2 663 688 T3

gtgttgcaaa agcgggtaag ctgggagggga tgcattgcggg gggagatgat gtgcagtttg 5460  
 gcctggatct tgaggttggc gatgttgcca cccagatccc gccgggggtt catattgtgc 5520  
 aggaccacca gaacgggtga gcccggtcac ttggggaact tatcatgcaa cttggaaggg 5580  
 aatgcgtgga agaatttga gacgcccttg tgcccgccca ggttttccat gcaactcatcc 5640  
 atgatgatgg caatgggccc gtgggctgcg gctttggcaa aaacgtttct ggggtcagag 5700  
 acatcataat tatgtctcctg ggtgagatca tcataagaca ttttaaatgaa tttggggcga 5760  
 agggtgccag attgggggac gatcgttccc tcgggccccg gggcgaagtt cccctcgcag 5820  
 atctgcatct cccaggtttt catctcggag ggggggatca tgtccacctg cggggcgatg 5880  
 aaaaaaacgg tttccggggc gggggtgatg agctgcgagg agagcaggtt tcttaacagc 5940  
 tgggacttgc cgcacccggt cgggccgtag atgaccccgga tgacgggttg caggtggtag 6000  
 ttcaaggaga tgcagctgcc gtcgtcccgg aggagggggg ccacctcgtt gagcatgtct 6060  
 ctcaacttga ggttttcccg gacgagctcg ccgaggaggc ggtccccgcc cagcgagagc 6120  
 agctcttgca ggaagcaaa gtttttcagg ggcttgagcc cgtcggccat gggcatcttg 6180  
 gcaagggctc gcgagaggag ctccaggcgg tcccatagct cggtgacgtg ctctacggca 6240  
 tctcgatcca gcagacttcc tcgtttcggg ggttgggacg actgcgactg tagggcacga 6300  
 gacgatgggc gtccagcgcg gccagcgtca tgtccttcca ggtctcagg gtccgagtga 6360  
 ggggtggtctc cgtcacggtg aaggggtggg ccccgggctg ggcgcttga aggggtgcgt 6420  
 tgagactcat cctgctggtg ctgaaacggg cacggtcttc gccctgcgcg tcggcgagat 6480  
 agcagttgac catgagcttg tagttaaggg cctcggcggc gtggcccttg gcaocggagct 6540  
 tgcctttgga agagcggccg caggcgggac agaggaggga ttgcagggcg tagagcttgg 6600  
 gtgcgagaaa gacggactcg ggagcgaagg cgtccgctcc gcagtgggcg cagacggtct 6660  
 cgcactcgac gagccaggtg agctcgggct gctcggggtc aaaaaccagt tttccccgt 6720  
 tctttttgat gcgcttctta cctcgcgtct ccatgagtct gtgtccgctg tcggtgacaa 6780  
 acaggctgtc tgtgtccccg tagacggact tgattggcct gtcctgcagg ggcgtcccgc 6840  
 ggtcctcctc gtagagaaac tcggaccact ctgagacaaa ggcgcgcgctc caccgcaaga 6900  
 caaaggaggc cacgtgcgag gggtagcggg cgttgtccac cagggggtcc accttttcca 6960  
 ccgtgtgcag acacatgtcc ccctcctccg catccaagaa ggtgattggc ttgtaggtgt 7020  
 aggccacgtg accgggggtc cccgacgggg ggggtataaaa gggggcgggt ctgtgctcgt 7080  
 cctcactctc ttccgcgtcg ctgtccacga gcgccagctg ttggggtagg tattccctct 7140  
 cgagagcggg catgacctcg gcaactcaggt tgtcagtttc tagaaacgag gaggatttga 7200  
 tgttggcctg ccctgccgca atgcttttta ggagactttc atccatctgg tcagaaaaga 7260  
 ctatTTTTTT attgtcaagc ttggtggcaa aggagccata gagggcgttg gagagaagct 7320



ES 2 663 688 T3

tggcgatgga	tctcatggtc	tgatTTTTgt	cacggtcggc	gcgctccttg	gccgcgatgt	7380
tgagctggac	atactcgcgc	gcgacacact	tccattctgg	gaagacggtg	gtgcgctcgt	7440
cgggcacgat	cctgacgcgc	cagccgcgat	tatgcagggg	gaccaggtcc	acgctggtgg	7500
ccacctcgcc	gcgcaggggc	tcgTTggTcc	agcagagggc	tccgcccttg	cgcgagcaga	7560
acgggggcag	cacatcaagc	agatgctcgt	caggggggTc	cgcatcgatg	gtgaagatgc	7620
cgggacagag	ttccttTgtca	aaataatcga	TTTTtgagga	Tgcatcatcc	aaggccatct	7680
gccactcgcg	ggcggccagc	gctcgctcgt	aggggTtgag	gggcggaccc	cagggcatgg	7740
gatgcgtgag	ggcggagggc	tacatgccgc	agatgtcgta	gacatagatg	ggctccgaga	7800
ggatgccgat	gtaggtggga	taacagcgcc	ccccgcggat	gctggcgcgc	acatagtcat	7860
acaactcgtg	cgagggggcc	aagaaagcgg	ggccgagatt	ggTgcgctgg	ggctgctcgg	7920
cgcggaagac	gatctggcga	aagatggcat	gcgagTtgga	ggagatggTg	ggccgTtgga	7980
agatgttaaa	gtgggcgtgg	ggcaagcggg	ccgagTcgcg	gatgaagtgc	gcgtaggagt	8040
cttgcagctt	ggcaacgagc	tcggcggTga	caaggacgTc	catggcgcag	tagtccagcg	8100
tttcaaggat	gatgtcataa	cccgcctctt	ctttcttctc	ccacagcgcg	cggttgaggg	8160
cgtactctc	gtcatccttc	cagtactccc	ggagcgggaa	tcctcgatcg	tccgcacggt	8220
aagagcccag	catgtagaaa	tggttcacgg	ccttgtaggg	acagcagccc	ttctccacgg	8280
ggagggcgta	agcttgagcg	gccttgcgga	gcgaggtgtg	cgtcagggcg	aaggTatccc	8340
taaccatgac	tttcaagaac	tggtacttga	aatccgagTc	gtcgcagccg	ccgtgctccc	8400
agagctcgaa	atcggTgcgc	ttcttcgaga	gggggTtagg	cagagcgaaa	gtgacgtcat	8460
tgaagagaat	cttgcoctgcc	cgcgccatga	aattgcgggt	gatgcggaaa	gggcccggaa	8520
cggaggctcg	gttgttgatg	acctgggcgg	cgaggacgat	ctcgtcgaag	ccgttgatgt	8580
tgtgcccgac	gatgtagagt	tccatgaatc	gcgggcggcc	tttgatgtgc	ggcagctttt	8640
tgagttcctc	gtaggtgagg	tcctcggggc	attgcagggc	gtgctgctcg	agcgcctact	8700
cctggagatg	tgggttggct	Tgcatgaatg	aagcccagag	ctcgcggggc	atgagggTct	8760
ggagctcgtc	gcgaaagagg	cggaaactgct	ggcccacggc	catcttttct	ggggTgacgc	8820
agtagaaggt	gagggggTcc	cgctcccagc	gatcccagcg	taagcgcacg	gcgagatcgc	8880
gagcgagggc	gaccagctcg	gggtccccgg	agaatttcat	gaccagcatg	aaggggacga	8940
gctgcttgcc	gaaggacccc	atccaggtgt	aggTttctac	atcgtaggtg	acaagagacc	9000
gctccgtcgc	aggatgagag	ccgattggga	agaactggat	ttcctgccac	cagttggTcg	9060
agtggctgTt	gatgtgatga	aagtagaaat	cccgcggcg	aaccgagcac	tcgtgctgat	9120
gcttgtaaaa	gcgtccgcag	tactcgcagc	gctgcacggg	ctgtacctca	tccacgagat	9180

ES 2 663 688 T3

acacagcgcg tcccttgagg aggaacttca ggagtggcgg ccctggctgg tggttttcat 9240  
 gttcgcctgc gtgggactca ccctggggct cctcgaggac ggagaggctg acgagcccgc 9300  
 gcgggagcca ggtccagatt tcggcgcggc gggggcggag agcgaaaacg agggcgcgca 9360  
 gttgggagct gtccatggtg tcgcggagat ccaggtccgg gggcagggtt ctgaggttga 9420  
 cctcgtagag gcgggtgagg gcgtgcttga gatgcagatg gtacttgatc tccacgggtg 9480  
 agttggtggt cgtgtccacg cattgcatga gcccgtagct gcgcggggcc acgaccgtgc 9540  
 cgcggtgcgc ttttagaagc ggtgtcgcgg acgcgctccc ggcggcagcg gcggttccgg 9600  
 ccccgcgggc agtggcggta gaggcacgtc ggcgtggcgc tcgggcaggt cccggtgctg 9660  
 cgccctgaga gcgctggcgt gcgcgacgac gcggcggttg acatcctgga tctgccgcct 9720  
 ttgcgtgaag accacgggcc ccgtgacttt gaacctgaaa gacagttcaa cagaatcaat 9780  
 ctcggcgtca ttgacggcgg cctgacgcag gatctcttgc acgtcgcccg agttgtcctg 9840  
 gtaggcgatc tcggacatga actgctcgat ttctctctcc tggagatcgc cgcggcccgc 9900  
 gcgctctacg gtggcggcaa ggtcattoga gatgcgaccc atgagctgcg agaaggcgc 9960  
 caggccgctc tcgttccaga cgcggctgta aaccacgtcc ccgtcggcgt cgcgcgcgcg 10020  
 catgaccacc tgcgcgaggt tgagctccac gtgccgcgta aagacggcgt agttgcgcag 10080  
 gcgctggaag aggtagtta gggtagtggc gatgtgctcg gtgacgaaga agtacataat 10140  
 ccagcggcgc aggggcattt cgctgatgtc gccaatggcc tccagccttt ccatggcctc 10200  
 gtagaaatcc acggcgaagt tgaaaaactg ggcgttgccg gccgagaccg tgagctcgtc 10260  
 ttccaggagc ctgatgagtt cggcgatggt ggcgcgcacc tcgcgctcga aatcccaggg 10320  
 ggcctcctcc tcttctctt cttccatgac gacctcttct tctatcttct cctctggggg 10380  
 cggtagtggg ggcggggccc gacgacgacg gcgacgcacc gggagacggt cgacgaagcg 10440  
 ctcgatcatc tccccgcggc ggcgacgcat ggtttcggtg acggcgcgac cccggtcgcg 10500  
 aggacgcagc gtgaagacgc cgcgggtcat ctcccggtaa tggggtgggt ccccgttggg 10560  
 cagcgatagg gcgctgaaa tgcatcttat caattgcggg tagggcacg tgagcgcgtc 10620  
 gagatcgacc ggatcggaga atctttcgag gaaagcgtct agccaatcgc agtcgcaagg 10680  
 taagctcaa cacgtagcag ccctgtggac gctgttagaa ttgcggttgc tgatgatgta 10740  
 attgaagtag gcgtttttga ggcggcggat ggtggcgagg aggaccaggt ccttgggtcc 10800  
 cgcttgctgg atgcggagcc gctcggccat gccccaggcc tggccctgac accggtcag 10860  
 gttctttag tagtcatgca tgagcctctc gatgtcatca ctggcggagg cggagtcttc 10920  
 catgcgggtg accccgacgc ccctgaacgg ctgcacgagc gccaggtcgg cgacgacgcg 10980  
 ctcggcgagg atggcctgtt gcacgcgggt gagggtgtcc tggaagtcgt ccatgtcgac 11040  
 gaagcgggtg taggccctg tgttgatggt gtaagtgcag ttggccataa gcgaccagtt 11100

ES 2 663 688 T3

gacggtctgc aggcggggtt gcacgacctc ggagtacctg agccgcgaga aggcgcgcga 11160  
gtcgaagaca tagtgcgttc aggtgocgac gaggtactgg tatccgacta gaaagtgcgg 11220  
cggcggctgg cggtagagcg gccagcgctg ggtggccggc gcgcccgggg ccaggtcctc 11280  
aagcatgagt cggtggttagc cgtagaggta gcgggacatc caggtgatgc cggcggcgg 11340  
ggtggaggcg cgcgggaact cgcggacgcg gttccagatg ttgcgaggg gcaggaaata 11400  
gtccatggtc ggcacggtct ggccggtgag acgcgcgag tcattgatgc tctagaggca 11460  
aaaacgaaag cggttgagcg ggctcttct ccgtagcctg gcggaacgca aacgggtag 11520  
gccgcgtgtg taccocgggt cgagtcctc cgaatcaggc tggagccgcg actaacgtgg 11580  
tattggcact cccgtctcga cccaagccc atagccgcca ggatacggcg gagagccctt 11640  
tttgtcggcc gaggggagtc gctagacttg aaagcggccg aaaaccctgc cgggtagtgg 11700  
ctcgcgccc tagtctggag aagcatcgcc agggttgagt cgcggcagaa cccggttcaa 11760  
ggacggccgc ggcgagcggg acttggtcac cccgcccatt taaagacca cagccagccg 11820  
acttctccag ttacgggagc gagccccctt ttttctttt gccagatgca tcccgtcctg 11880  
cgccaaatgc gtcccacccc cccggcgacc accgcgaccg cggccgtagc aggcgcggc 11940  
gctagccagc cacagccaca gacagagatg gacttggag agggcgaagg gctggcgaga 12000  
ctgggggccc cgtccccgga gcgacatccc cgcgtgcagc tgcagaagga cgtgcgccc 12060  
gcgtacgtgc ctgcgagaa cctgttcagg gaccgcagcg gggaggagcc caggagatg 12120  
cgcgactgcc ggtttcgggc gggcaggag ctgcgcgagg gcctggaccg ccagcgcgtg 12180  
ctgcgcgacg aggatttcga gccgaacgag cagacgggga tcagccccgc gcgcgcgac 12240  
gtggcggcgg ccaacctggt gacagcctac gagcagacgg tgaagcagga acgcaacttt 12300  
caaaagagtt tcaacaacca cgtgcgcacc ctgatcgcgc gcgaggaggt ggcctgggc 12360  
ctgatgcacc tgtgggacct ggcggaggcc attgtgcaga acccggacag caagcctctg 12420  
acggcacaac tgttcctggt ggtgcagcac agcagggaca acgaggcgtt cagggaggcg 12480  
ctgctaaaca tcgcccagcc cgaggggcgc tggctgctgg agctgatcaa catcttcaa 12540  
agcatcgtag tgcaggagcg cagcctgagc ttggccgaga aggtggcggc gatcaactac 12600  
tcggtgctaa gcctgggcaa gttttacgcg cgcaagattt acaagacgcc gtacgtgcc 12660  
atagacaagg aggtgaaaat agacagctt tacatgcgca tggcgctcaa ggtgctgacg 12720  
ctgagcgacg acctgggctg gtaccgcaac gaccgcatcc acaaggcctg gagcacgagc 12780  
cggcggcgcg agctgagcga ccgcgagctg atgctaagcc tgcgcccggc gctggtaggt 12840  
ggcgcgcccg gcggcgagga gtctacttc gacatggggg cggacctgca ttggcagccg 12900  
agccggcgcg ccttgagggc cgcctacggt ccagaggact tggatgagga tgaggaagag 12960

ES 2 663 688 T3

gaggaggatg cacccgttgc ggggtactga cgcctccgtg atgtgttttt agatgtccca 13020  
gcagcaagcc ccggacccccg ccataagggc ggcgctgcaa agccagccgt ccggtctagc 13080  
atcggacgac tgggaggccg cgatgcaacg catcatggcc ctgacgaccc gcaacccccga 13140  
gtcctttaga caacagccgc aggccaacag actttcgacc attctggagg cgggtggccc 13200  
ctctcggacc aaccccacgc acgagaaggt gctggcgatc gtgaacgcgc tggcggagaa 13260  
caaggctatt cgtcccagac aggctgggct ggtatacaac gccctgctgg agcgcgtggg 13320  
ccgctacaac agcacgaacg tgcagtccaa cctggaccgg ctggtgacgg acgtgcgcga 13380  
ggcctggcg cagcgcgagc ggttcaagaa cgagggcctg ggctcgctgg tggcgcctgaa 13440  
cgccttcctg gcgacgcagc cggcgaacgt gccgcgcggg caggacgatt ataccaactt 13500  
tatcagcgcg ctgcggctga tggtgaccga ggttccccag agcgaggtgt accagtcggg 13560  
cccggactac ttttccaga ctagcagaca gggcctgcag acggtgaacc tgagccaggc 13620  
tttcaagaac ctgcgcgggc tgtggggcgt gcagggccc gtgggcgacc ggtcgacggt 13680  
gagcagcttg ctgacgcccc actcgcggct gctgctgctg ctgatcgcgc ccttcaccga 13740  
cagcggcagc gtgaaccgca actcgtacct gggtcacctg ctgacgctgt accgcgagggc 13800  
cataggccag gcacaggtgg acgagcagac cttccaggag atcactagtg taagccgcgc 13860  
gctgggtcag aacgacaccg acagtctgag ggccaccctg aacttcttgc tgaccaatag 13920  
acagcagaag atcccggcgc agtatgcgct gtcggccgag gaggagcgca tcctgagata 13980  
tgtgcagcag agcgtagggc tgtttctgat gcaggagggg gccacccccca gcgccgcgct 14040  
ggacatgacc gcgcgcaaca tggaacctag catgtacgcc gccaacccggc cgtttatcaa 14100  
taagctgatg gactacctgc accgcgcggc gtccatgaac tcggactact ttaccaatgc 14160  
cattttgaac ccgcaactgc tcccgcgcgc ggggttctac acggcgaggt acgacatgcc 14220  
tgaccccaac gacgggtttt tgtgggacga cgtggacagc gcggtgttct caccgacctt 14280  
gcaaaagcgc caggaggcgg tgcgcacgcc cgcgagcgag ggcgcggtgg gtcggagccc 14340  
ctttcctagc ttagggagtt tgcatagctt gccgggctcg gtgaacagcg gcagggtgag 14400  
ccggccgcgc ttgctgggcg aggacgagta cctaaacgac tcgctgctgc agccgcgcgcg 14460  
ggtcaagaac gccatggcca ataacgggat agagagtctg gtggacaaac tgaaccgctg 14520  
gaagacctac gctcaggacc ataggagacc tgcgcccgcg ccgcggcgac agcgcacga 14580  
ccggcagcgg gccctggtgt gggacgacga ggactcggcc gacgatagca gcgtgttggg 14640  
cttggggcggg agcgggtggg tcaaccgctt cgcgcatctg cagcccaaac tggggcgacg 14700  
gatgttttga atgcaaaata aaactcacca aggccatagc gtgcgttctc ttccttgta 14760  
gagatgagggc gtgcgggtgt gtcttctct cctcctccct cgtacgagag cgtgatggcg 14820  
caggcgaccc tggaggttcc gtttgtgcct ccgcggtata tggctcctac ggagggcaga 14880

ES 2 663 688 T3

aacagcattc gttactcaga gctggctccg ctgtacgaca cactcgcgt gtacttggtg 14940  
gacaacaagt cggcggacat cgcttcocctg aactaccaaa acgaccacag caactttctg 15000  
accacggtgg tgcaaaacaa cgatttcacc cccgccgagg ctagcacgca gacgataaat 15060  
tttgacgagc ggtcgcggtg gggcgggtgat ctgaagacca ttctgcacac caacatgccc 15120  
aatgtgaacg agtacatggt taccagcaag ttttaaggcgc gggatgatggg ggctaggaaa 15180  
caccacacag gggtagaagc aacagattta agcaaggata tcttagagta ccagtggttt 15240  
gagtttaccg tgcccagagg caacttttcc gagaccatga ccatagacct gatgaacaac 15300  
gccatcttgg aaaactactt gcaagtgggg cggcaaaatg gcgtgctgga gagcgatatac 15360  
ggagtcaagt ttgacagcag gaatttcaag ctgggctggg acccctgac caagctggtg 15420  
atgccagggg tctacaccta tgaggccttc caccgggacg tgggtgctgct gcctggctgc 15480  
ggggtggact tcaccgagag ccgcctaagc aaccttctgg gcattcgcaa gaagcaacct 15540  
ttccaagagg gcttcagaat catgtatgag gatctcgaag ggggcaacat tcccgcactt 15600  
ctgaatgtga ccaagtacct ggaaagcaag aagaagctag aggagaaatgc cgctaaggct 15660  
aatggtcctg caagaggaga cagtagtgtc tcaagagagg tggaaaaggc agctgaaaaa 15720  
gagcttgtca ttgagcccat caagcaagat gatagcaaga gaagttacaa cctcattgag 15780  
ggtaccocat acaccctgta ccgaagctgg tacctgtcct atacctacgg ggaccccag 15840  
aagggggtgc agtcgtggac gctgctcacc acccgggacg gtcactgagg cggggagcaa 15900  
gtctactggt cgctgccgga cctcatgcaa gacccctca ccttcgctc taccagcaa 15960  
gtcagcaact acccctggt cggcggcag ctcatgcctt tccgcgcaa gagcttttac 16020  
aacgacctcg ccgtctactc ccagctcacc cgcagctaca cctccctcac ccacgtcttc 16080  
aacgcttcc ccgacaacca gatcctctgc cgcggcccg cggccacct caccaccgtc 16140  
agtgaaaacg tgccctgctc cacagatcac gggagcgtac cgctgagcag cagtatccgc 16200  
ggagtccagc gagtgaccgt cactgacgcc cgtcggcga cctgtcccta cgtctacaag 16260  
gccctgggca tagtcgcgcc ggcggtgctt tccagtcgca ccttctaaaa aatgtctatt 16320  
ctcatctcgc ccagcaataa caccggctgg ggtcttacta ggcccagcac catgtacgga 16380  
ggagccaaga aacgctccca gcagcaccoc gtccgcgtcc gggccactt tcgcgctccc 16440  
tggggcgcag acaagcggg ggggacttcc accgcccgg ccgtgagcac caccgtcagc 16500  
gacgtcatcg actcgggtgg cccgatgag cgcactata ccccccggc ctcaccctg 16560  
gacgcggtca ttgacagcgt ggtggccgac gcgcgcgact atgccagacg caagagccgg 16620  
cggcgacgga tcgccaggcg ccaccggagc acgcccgcca tgcgcgccgc ccgggctctg 16680  
ctgcgcggcg ccagacgcac gggccggcgg gccatgatgc gagccgcggc ccgcgctgcc 16740

ES 2 663 688 T3

actgcacca cccccgcagg caggactcgc agacgagcgg ccgctgccgc cgccgcggcc 16800  
 atctctagca tgaccagacc caggcgcgga aacgtgtact gggcgcgcga ctccgtcacg 16860  
 ggcgtgcgcg tgcccgtgcg cactcgtcct cctcgtccct gatctaatac ttgtgtcctc 16920  
 ccccgcaagc gacgatgtca aagcgcaaaa tcaaggagga gatgctccag gtcgtcgccc 16980  
 cggagattta cggacccccg gaccagaaac cccgcaaaat caagcgggtt aaaaaaagg 17040  
 atgaggtgga cgagggggca gtagagtttg tgcgcgagtt cgctccgcgg cggcgcgtaa 17100  
 attggaaggg gcgcaggggtg cagcgtgtgt tgcggcccgg cacggcgggtg gtgttcacgc 17160  
 ccggcgcgagc gtcctcggtc aggagcaagc gtagctatga cgaggtgtac ggcgacgacg 17220  
 acatcctgga ccaggcggcg gagcgggccc ggcgagttcgc ctacgggaag cggcgcgcgcg 17280  
 aagaggagct gatctcgtcg ccgctggacg aaagcaacc caccgcgagc ctgaagcccg 17340  
 tgaccctgca gcaggtgctg ccccaggcgg tgctgctgcc gagccgcggg gttaagcgcg 17400  
 agggcgcgag catgtaccgc accatgcaga tcatggtgcc caagcgcggc cgcgtggagg 17460  
 acgtgctgga caccgtgaaa atggatgtgg agcccaggt caaggtgccc cccatcaagc 17520  
 aggtggcgcg ggcctgggc gtgcaaacgc tggacattca gatccccacc gacatggatg 17580  
 tcgacaaaaa accctcgacc agcatcgagg tgcaaacga cccctggctc ccagcctcca 17640  
 ccgctaccgc cgccacggcc accgagcctc ccaggaggcg aagatggggc cctgcccaacc 17700  
 ggctgatgcc caactacgtg ttgcatcctt ccatcatccc gacgccgggc taccgcggca 17760  
 cccggtacta cgccagccgc aggcgcccag ccagtaaac ccgcccccgc accgccaccc 17820  
 gccgccgtct ggcggggccc cgcgtgccc gcgtgaccac gcgccggggc cgctcgctcg 17880  
 ttctgcccac cgtgcgctac cccccagca tcctttaatc cgtgtgctgt gatactgttg 17940  
 cagagagatg gctctcactt gccgcctgcg catccccgtc ccgaattacc gaggaagatc 18000  
 ccgccgcagg agaggcatgg caggcagtg cctgaaccgc cgccggcggc gggccatgcg 18060  
 caggcgcctg agtggcggct ttctgcccgc gctcatcccc ataatcgccg cggccatcgg 18120  
 cacgatcccg ggcatagctt ccgctgccc gcaggcgtcg cagcgcggtt gatgtgcgaa 18180  
 taaagcctct ttagactctg acacacctgg tcctgtatat ttttagaatg gaagacatca 18240  
 attttgctc cctggctccg cggcacggca cgcggccgtt catgggcacc tggaacgaga 18300  
 tcggcaccag ccagctgaac gggggcgcct tcaattggag cagtgtctgg agcgggctta 18360  
 aaaatttcg ctcgacgctc cggacctatg ggaacaaggc ctggaatagt agcactgggc 18420  
 agttgttaag ggaaaagctc aaagaccaga acttcagca aaaggtggtg gacgggctgg 18480  
 cctcgggcat taacgggggtg gtggacatcg cgaaccagg ccgtgcagcg cgagataaac 18540  
 aaccgcctgg acccgcggcc gccacgggtg gtggagatgg aagatgcaac tcctccgccg 18600  
 cccaagggcg agaagcgacc gcggcccgc gcggaggaga cgatcctgca ggtggacgag 18660

ES 2 663 688 T3

ccgccctcgt acgaggaggc cgtaaaggcc ggcatgcccc ccacgcgcat catcgcgcca 18720  
 ctggccaagg gtgtaatgaa acccgccacc cttgacctgc ctccaccacc cacgcccgcct 18780  
 ccaccgaagg cagctccggt agtgcagccc cctccggtgg cgaccgcccgt gcgcccgcgtc 18840  
 cccgcccgcc gccaggcccc aaactggcaa agcacgctgc acagtattgt gggcctggga 18900  
 gtgaaaagtc tgaagcgccg ccgatgctat tgaaagagag gaaggaagac actaaagggga 18960  
 gagcttaact tgtatgtgcc ttaccgccag agaacgcgcg aagatggcca ccccctcgat 19020  
 gatgccgcag tgggogtaca tgcacatcgc cgggcaggac gcctcggagt acctgagccc 19080  
 gggctctggtg cagtttgccc gcgccaccga cacgtacttc agcctgggca acaagtttag 19140  
 gaacccccag gtggccccaa cccacgatgt gaccacggac cgggccccagc gtctgacgct 19200  
 gcgcttcgtg cccgtggatc gcgaggacac cacgtactcg tacaaggcgc gcttcactct 19260  
 ggccgtgggc gacaaccggg tgctagacat ggccagcact tactttgaca tccgcggcgt 19320  
 tctggaccgc ggccccagct tcaaacccta ctggggcacg gcttacaaca gcctggcccc 19380  
 caagggcgcc cccaattcca gtcagtggga tgctcaagaa aaaaatggac aaggaggaaa 19440  
 tgacatggtt accaaaactc acacatttgg cgtggctgct atgggaggaa caaatattac 19500  
 aaaccagggg ttgttaattg gaactgaaga aacagccgat aatcctcaa aggaaatctt 19560  
 tgcagacaaa ttattccagc cagaacctca agtaggagag gaaaactggc aagacagcaa 19620  
 tgcattctat ggaggcaggg ctottaagaa ggaaactaaa atgaaacat gctatggatc 19680  
 ttatgctaga ccaacaaaca caagtggcgg acaggctaag cttaaaactg gtgacaatat 19740  
 cgatcctacc aaggatttcg acatagatct tgctttcttc gatactcctg gcggaaatcc 19800  
 tccagcaggt ggtagtggaa cggagaata caaagcagat attgttatgt aactgaaaa 19860  
 tgtcaacctt gaaacacctg aactcatgt ggtgtacaaa ccagccaaag aggatgaaag 19920  
 ttctcaggcc aacttggttc agcagtcocat gcccaacaga cccaactaca ttggcttcag 19980  
 agacaatfff gtggggctca tgtattacaa cagcactggc aacatgggag tgctggctgg 20040  
 tcaggcctct cagttgaatg ctgtggtgga cttgcaagac agaaacacag agctgtctta 20100  
 ccagctcttg ctagattctc tgggtgacag aaccagatac tttagcatgt ggaactctgc 20160  
 ggtggacagc tatgatccag atgtcagaat cattgaaaat cacggtgtgg aagatgagct 20220  
 tccaaaactat tgctttocat tggatggctc tggtagcaat gctgcctacc aaggtgtaaa 20280  
 ggttcaagat ggtgaagacg gggataaaga aactgaatgg gaaaaagata ccaaagtcgc 20340  
 agatcgtaac caactgtgca agggtaacat cttcgccatg gagatcaacc tccaggccaa 20400  
 cctgtggaag agttttctgt actcgaacgt ggcctgtac ctgcccgact cctacaagta 20460  
 cacgcgggcc aacatcacgc tgcccgccaa caccaacacc tacgagtaca tgaacggccg 20520

ES 2 663 688 T3

cgtggtagcc ccctcgctgg tggacgcata cgtcaacatc ggtgcgcgct ggtcgctgga 20580  
 ccccatggac aacgtcaacc ccttcaacca ccaccgcaac gcgggcctgc gctaccgctc 20640  
 catgcttctc ggcaacggcc gctacgtgcc cttccacatc caagtgcccc aaaagtctct 20700  
 tgccattaag aacctgctcc tgctccccgg ctctacacc tacgagtgga acttccgcaa 20760  
 ggatgtcaac atgatcctgc agagttccct cggaaacgac ctgvcgctcg acggcgcctc 20820  
 cgtgcgcttc gacagcgtca acctctacgc taccttcttc cccatggcgc acaacaccgc 20880  
 ctccaccctg gaagccatgc tgcgcaacga caccaacgac cagtcttcta acgactacct 20940  
 ctcgcccgcc aacatgctct accccatacc ggccaaggcc accaacgtgc ccatctccat 21000  
 cccctcgcgc aactgggctg ccttccgagg ctggagtctc acccgctca agaccaagga 21060  
 aactccttcc ctgggctcgg gtttcgacct ctactttgtc tactcgggct ccatccccta 21120  
 cctcgacggg accttctacc tcaaccacac cttcaaaaag gtgtccatta tgttcgactc 21180  
 ctcggtcagc tggcccggca acgaccggct gctcacgccg aatgagtctg agatcaagcg 21240  
 cagcgtcgac ggggagggct acaacgtggc ccaatgcaac ataaccaagg actggttcct 21300  
 cgtccagatg ctctcccact acaacatcgg ctaccagggc ttccacgtgc ccgagggcta 21360  
 caaggaccgc atgtactcct ttttccgcaa cttccagccc atgagcaggc aggtgggtgga 21420  
 tgagatcaac tacaaggact acaaggccgt caccctgccc ttccagcaca acaactctgg 21480  
 cttcaccggc tacctcgcac ccaccatgag tcaggggag ccttaccctg ccaacttccc 21540  
 ttaccgctc atcggctcca ccgcagtcct ctccgtcacc cagaaaaagt tcctctgca 21600  
 cagggctcatg tggcgcctcc ccttctccag caacttcatg tccatgggtg ccctcaccga 21660  
 cctgggtcag aacatgctct atgccaaactc ggcccacgcg ctcgacatga ccttcgaggt 21720  
 ggaccccatg gatgagccca ccctcctcta tcttctcttc gaagtcttcg acgtgggtcag 21780  
 agtgcaccag ccgcaccgcg gcgtcatcga ggccgtctac ctgvcgcacac ccttctccgc 21840  
 cggcaacgcc accacctaag catgagcggg tccagcgaac gagaactcgc ggccatcgtg 21900  
 cgcgacctgg gctgcgggct ctactttttg ggcaaccacg acaagcgtt cccgggcttc 21960  
 ctagccggcg acaagctggc ctgcgccatc gtcaacacgg ccggcccgca gaccggaggc 22020  
 gtgcactggc tcgccttcgg ctggaaccgg cgctcgcgca cctgctacat gttcgacccc 22080  
 tttgggttct cggaccgccc gctcaagcag atttacagct tcgagtacga ggccatgctg 22140  
 cgcggaagcg ccctggcctc ctgcgccgac cgctgtctca gcctcgaaca gtccaccag 22200  
 accgtgcagg ggcccgaactc cgcgcgctgc ggactttttt gttgcatgtt cttgcatgcg 22260  
 ttcgtgcact ggcccagccg acccatggac ggaaacccca ccatgaactt gctgacgggg 22320  
 gtgcccacg gcatgtaca atcgccacag gtgctgccc cctccggcg caaccaggag 22380  
 gagctctacc gcttctcgc gcgccactcc ccttacttcc gatcccaccg cgcgcctac 22440



ES 2 663 688 T3

gaacacgccca ccgcttttga caaaatgaaa caactgcgtg tatctcaata aacagcactt 22500  
 tttatatttac atgcaactgga gtatatgcaa gttattttaa agtogaaggg gttctcgcgc 22560  
 tcgtcgttgt gcgcgcgcgt ggggagggcc acgttgcggt actggtactt ggaaagccac 22620  
 ttgaactcgg ggatcaccag tttgggcact ggggtctcgg ggaaggtctc gctccacatg 22680  
 cgccggctca tctgcagggc gccagcatg tcagggccgg agatcttgaa atcacagttg 22740  
 gggccgggtgc tctgcgcgcg cgagttgcgg tacacgggggt tgcagcactg gaacaccatc 22800  
 agactgggggt acttcacact ggcaagcacg ctcttgctgc taatctgatc cttgtccagg 22860  
 tcctcggcgt tgctcaggcc gaacggggtc atcttgcaca gctggcggcc caggaagggc 22920  
 acgctctgag gcttggtggtt aactcgcag tgcacgggca tcagcatcat ccccgcccg 22980  
 cgctgcatat tcgggtagag ggccttgacg aaggccgcga tctgcttgaa agcttgctgg 23040  
 gccttgccc cctcgcctgaa gaacagaccg cagctcttcc cgctgaactg gttattcccg 23100  
 caccggcat catgcacgca gcagcgcgcg tcatggctgg tcagttgcac cacgctccgt 23160  
 cccagcgggt tctgggtcac cttagccttg ctgggctgct ccttcagcgc gcgctgtccg 23220  
 ttctcgcctg tcacatccat ctccaccacg tggctcctgt gaatcatcac cgttccatgc 23280  
 agacacttga gctgacctc cacctcggtg cagccgtgat cccacaggac gcagccgggtg 23340  
 cactcccaat tcttgctgcgc gatcccgcgt tggctgaaaa tgtaaccttg caacaggcga 23400  
 ccataatgg tgctaaatga tttctgggtg gtgaatgtca gttgcatccc gcgggcctcc 23460  
 tcgttcatcc aggtctggca catcttctgg aagatctcgg tctgctccgg catgagcttg 23520  
 taagcatcgc gcaagccgct gtcgacgcgg tagcgttcca tcagcacggt catggtatcc 23580  
 atgcocttct cccatgacga gaccagaggc agactcaggg ggttgccgcac gttcaggaca 23640  
 ccaggggtcg cgggctcgac gatgcgtttt ccgtccttgc cttccttcaa cagaaccgga 23700  
 ggctggctga atcccactcc cacgatcacg gcgtcttct ggggcatctc ttcgtcgggg 23760  
 tctaccttgg tcacatgctt ggtctttctg gcttgcttct tttttggagg gctgtccacg 23820  
 gggaccacgt cctcctcggga agaccgggag cccaccgcgt gatacttctg gcgcttgggtg 23880  
 ggcagaggag gtggcggcgg cgaggggctc ctctcctgct cgggcggata gcgcgccgac 23940  
 ccgtggcccc ggggcggagt ggcctctcgc tccatgaacc ggcgcacgtc ctgactgccg 24000  
 ccggccattg tttcctaggg gaagatggag gagcagccgc gtaagcagga gcaggaggag 24060  
 gacttaacca cccacgagca acccaaaatc gagcaggacc tgggcttcca agagccggct 24120  
 cgtctaaaac cccacagga tgaacaggag cacgagcaag acgcaggcca ggaggagacc 24180  
 gagctgggc tcgagcatgg ctacctggga ggagaggagg atgtgctgct aaaacacctg 24240  
 cagcgcaggt ccctcatcct ccgggacgcc ctggccgacc ggagcgaaac cccctcagc 24300

ES 2 663 688 T3

gtcgaggagc tgtgtcgggc ctacgagctc aacctcttct cgccgcgcgt gcccccaaa 24360  
 cgccagccca acggcacctg cgagcccaac ccgctctca acttctatcc cgtctttgcg 24420  
 gtccccgagg cccttgccac ctatcacatc tttttcaaga accaaaagat ccccatctcc 24480  
 tgtcgcgcca atcgactcg cgccgacgog ctctctgctc tggggcccgg cgcgcgcata 24540  
 cctgatatcg cttccctgga agaggtgccc aagatcttct aagggtctcg tcgggacgag 24600  
 acgcgcgcgg caaacgctct gaaagaaaca gcagaggaag agggttacac tagcgccctg 24660  
 gtagagttgg aaggcgacaa cgccaggctg gccgtgctta agcgagcgt cgagctcacc 24720  
 catttcgct accccgccgt caacctccg cccaaggtca tgcgtcgcac catggatcag 24780  
 ctcatcatgc cccacatcga ggccttgat gaaagtcagg aacagcgcgc cgagaacgcc 24840  
 cagcccgtgg tcagcgacga gatgctcgg cgctggctcg ggaccgcga cccccaggcc 24900  
 ctggagcagc ggcgcaagct catgctggcc gtggctctgg tcacccttga gctcgaatgc 24960  
 atgcgccgct tttttaccga ccccgagacc ctgcgcaagg tcgaggagac cctgcactac 25020  
 actttcagac acggtttcgt caggcaggcc tgcaagatct ccaacgtgga gctgaccaac 25080  
 ctggtctcct gcctggggat cctacacgag aaccgcttgg gacagaccgt gctccactct 25140  
 accctgaagg gcgaggcggc gcgggactac atccgcgact gcgtctttct ctttctctgc 25200  
 cacacatggc aagcggccat gggcgtgtgg cagcagtgtc tcgaggacga gaacctgaag 25260  
 gagctggaca agcttcttgc tagaaacctt aaaaagctgt ggacgggctt cgacgagcgc 25320  
 accgtcgcct cggacctggc cgagatcgtc ttccccgagc gcctgaggca gacgctgaaa 25380  
 ggagggctgc ccgacttcat gagccagagc atggtgcaaa actaccgcac tttcattctc 25440  
 gagcgatctg ggatgctgcc cgccacctgc aacgccttcc cctccgactt tgtcccgtg 25500  
 agctaccgcg agtgtcccc gccgctgtgg agccactgct acctcttga gctggccaac 25560  
 tacattgccc accactcggg tgtgatcgag gacgtgagcg gcgaggggct gctcgagtgc 25620  
 cactgtcgtc gcaacctatg ctccccgcac cgctccctgg tctgcaacct ccagctactg 25680  
 agcgagacc aggtcatcgg tacctttgag ctgcaaggtc cgaggagtc caccgctccg 25740  
 ctgaaactca cgccgggggt gtggacttcc gcgtacctgc gcaaatttgt acccgaggac 25800  
 tactacgccc atgagataaa gttcttogag gaccaatcgc gtccgcagca cgcggatctc 25860  
 acggcctgcg tcatcaccca gggcgcgatc ctgcaccaat tgcacgcat ccaaaaatcc 25920  
 cgccaagagt ttcttctgaa aaagggtaga ggggtctacc tggaccccca gacgggcgag 25980  
 gtgctcaacc cgggtctccc ccagcatgcc gaggaagaag caggagccgc tagtggagga 26040  
 gatggaagaa gaatgggaca gccaggcaga ggaggacgaa tgggaggagg agacagagga 26100  
 ggaagacttg gaagaggtgg aagaggagca ggcaacagag cagcccgtcg ccgcaccatc 26160  
 cgcgccggca gccctccgg tcacggatac aacctccgca gctccggcca agcctcctcg 26220

ES 2 663 688 T3

tagatgggat cgagtgaagg gtgacggtaa gcacgagcga cagggctacc gatcatggag 26280  
ggcccacaaa gccgcgatca tcgcctgctt gcaagactgc ggggggaaca tcgctttcgc 26340  
ccgcgcgtac ctgctcttcc accgcggggt gaacatcccc cgcaacgtgt tgcattacta 26400  
ccgtcacctt cacagctaag aaaaagcaag tcaaaggagt cgccggagga ggaggcctga 26460  
ggatcgcggc gaacgagccc ttgaccacca gggagctgag gaaccggatc ttccccactc 26520  
tttatgccat ttttcagcaa agtcgaggtc agcagcaaga gctcaaagta aaaaaccggt 26580  
ctctgcgctc gctcaccgcg agttgcttgt accacaaaaa cgaagatcag ctgcagcgca 26640  
ctctcgaaga cgccgaggct ctgttccaca agtactgcg cgtgactctt aaagactaag 26700  
gcgcgcccac ccggaaaaaa ggcgggaatt acctcatcgc caccatgagc aaggagattc 26760  
ccaccctta catgtggagc tatcagcccc agatgggcct ggccgcgggc gcctcccagg 26820  
actactccac ccgcatgaac tggcttagtg ccggcccctc gatgatctca cgggtcaacg 26880  
gggtccgtaa ccatcgaaac cagatattgt tgcagcaggc ggcggtcacc tccacgccc 26940  
gggcaaagct caaccgcggt aattggccct ccaccctggt gtatcaggaa atccccgggc 27000  
cgactaccgt actacttccg cgtgacgcac tggccgaagt ccgcatgact aactcaggtg 27060  
tccagctggc cggcggcgct tcccggtgcc cgctccgccc acaatcgggt ataaaaacc 27120  
tggatgatccg aggcagaggc acacagctca acgacgagtt ggtgagctct tacaatcgtc 27180  
tgcgaccgga cggagtgttc caactagccg gagccgggag atcgtccttc actccaacc 27240  
aggcctacct gaccttgca agcagctctt cggagcctcg ctccggaggc atcggaaacc 27300  
accagttcgt ggaggagttt gtgccctcgg tctacttcaa ccccttctcg ggctcgccag 27360  
gcctctacc ggacgagttt ataccgaact tcgacgcagt gagagaagcg gtggacggct 27420  
acgactgaag cttgttgatt aaaagcccag aaaccaatca gacccttctt catttccca 27480  
tcccaatact cataagaata aatcattgga attaatacatt caataaagat cacttacttg 27540  
aaatctgaaa gtatgtctct ggtgtagttg ctgagcaaca cctcggtagc ctctcccag 27600  
ctctggtagt ccagtccccg gcgggcgggc aacttctctc acaccttgaa agggatgtca 27660  
aagaggctcc ggggtggaaga tgacttcaac cccgtctacc cctatggcta cgcgcggaat 27720  
cagaatatcc ccttctcac tcccccttt gtctcctccg atggattcaa aaacttcccc 27780  
cctggggtac tgtcactcaa actggctgat ccaatcacca ttaccaatgg ggatgtatcc 27840  
ctcaaggtgg gaggtggtct cactttgcaa gatggaagcc taactgtaaa ccctaaggct 27900  
ccactgcaag ttaatactga taaaaaactt gagcttgcac atgataatcc atttgaaagt 27960  
agtgctaata aacttagttt aaaagtagga catggattaa aagtattaga tgaaaaaagt 28020  
gctgcggggt taaaagattt aattggcaaa cttgtggttt taacaggaaa aggaataggc 28080

ES 2 663 688 T3

actgaaaatt tagaaaatac agatggtagc agcagaggaa ttggtataaa tgtaagagca 28140  
 agagaagggt tgacatttga caatgatgga tacttggtag catggaaccc aaagtatgac 28200  
 acgcgcacac tttggacaac accagacaca tctccaaact gcacaattgc tcaagataag 28260  
 gactctaaac tcactttggt acttacaaag tgtggaagtc aaatattagc taatgtgtct 28320  
 ttgattgtgg tcgcaggaaa gtaccacatc ataaataata agacaaatcc aaaaataaaa 28380  
 agttttacta ttaaactgct atttaataag aacggagtgc ttttagacaa ctcaaactct 28440  
 ggaaaagctt attggaactt tagaagtgga aattccaatg tttcgacagc ttatgaaaaa 28500  
 gcaattgggt ttatgcctaa tttggtagcg tatccaaaac ccagtaattc taaaaaatat 28560  
 gcaagagaca tagtttatgg aactatatat cttggtggaa aacctgatca gccagcagtc 28620  
 attaaaacta ctttaacca agaaactgga tgtgaatact ctatcacatt taactttagt 28680  
 tggtccaaaa cctatgaaaa tgttgaattt gaaaccacct cttttacctt ctccatatt 28740  
 gcccaagaat gaaagaccaa taaacgtggt tttcatttga aattttcatg tatctttatt 28800  
 gatttttaca ccagcacgag tagacagtct cccaccacca gccatttta cagtgtacac 28860  
 ggttctctca gcacgggtag ccttaaatag ggaaatattc tcattagtgc ggaattgga 28920  
 cttggggctct ataatccaca cagtttcctg gcgagccaaa cgggggtcgg tgattgaaat 28980  
 aaagccgtcc tctgaaaagt catccaagcg ggcctcacag tccaaggtca cagtctggtg 29040  
 gaacgagaag aacgcacaga ttcatactcg gaaaacagga tgggtctgtg cctctccatc 29100  
 agcgcctca gcagtctctg ccgcccgggc tcggtgcggc tgctgcaaat gggatcggga 29160  
 tcacaagtct ctctgactat gatcccaaca gccttcagca tcagtctcct ggtgcgacgg 29220  
 gcacagcacc gcatcctgat ctctgccatg ttctcacagt aagtgcagca cataatcacc 29280  
 atgttattca gcagcccata attcagggcg ctccagccaa agctcatggt gggaatgatg 29340  
 gaaccacgt gaccatcgta ccagatgcga cagtatatca gatgcctgcc cctcatgaac 29400  
 aactgcca tgtacatgat ctctttgggc atgtttctgt ttacaatctg gcggtaccag 29460  
 ggaagcgct ggttgaacat gcaccgtaa atgactctcc tgaaccacac ggccagcagg 29520  
 gtgcctcccg cccgacactg caggagcca ggggatgaac agtggcaatg caggatccag 29580  
 cgctcgtagc cgctcacat ttgagctctt accaagtcca gggtagcggg gcacaggcac 29640  
 actgacatac atctttttaa aatttttatt tcctctgtgg tgaggatcat atcccagggg 29700  
 actggaaact cttggagcag ggtaaagcca gcagcacatg gtaatccacg gacagaactt 29760  
 acattatgat aatctgcatg atcacaatcg ggcaacaggg gatgttggtc agtcagtгаа 29820  
 gccctgggtt cctcatcaga tcgtggtaaa cgggccctgc gatatggatg atggcggagc 29880  
 gagctggatt gaatctcggg ttgcattgta gtggattctc ttgcgtacct tgtcgtactt 29940  
 ctgccagcag aaatgggccc ttgaacagca tatacccctc ctacggccgt cctttcgtg 30000

ES 2 663 688 T3

ctgccgctca gtcattccaac taaagtacat ccattctcga agattctgga gaagttcctc 30060  
 tgcattctgat aaaataaaaa acccgtccat gogaattccc ctcatcacat cagccaggac 30120  
 tctgtaggcc atccccatcc agttaatgct gccttgtcta tcattcagag ggggcggtgg 30180  
 caggactgga agaaccattt ttattccaaa cggctctgaa ggacgataaa gtgcaagtca 30240  
 cgcaggtgac agcgttcccc tccgctgtgc tgggtggaac agacagccag gtcaaaaccc 30300  
 actctatfff caaggtgctc gaccgtggct tcgagcagtg gctctacgcg cacatccagc 30360  
 ataagaatca cattaagggc tggccctcca tcgatttcat caatcatcag gttacattcc 30420  
 tgcaccatcc ccaggttaatt ctcatfcttc cagccttggga ttatctctac aaattggtgg 30480  
 tgtaagtcca ctccgcacat gtggaaaagc tcccacagtg cccctccac tttcataatc 30540  
 aggcagacct tcataataga aacagatcct gctgctccac cacctgcagc gtgttcaaaa 30600  
 caacaagatt caataagggt ctgccctccg ccctgagctc ggcctcaat gtcagctgca 30660  
 aaaagtcact taagtccctgg gccactacag ctgacaattc agagccaggg ctaagcgtgg 30720  
 gactggcaag cgtaagggaa aactttaatg ctccaaagct agcaccctaaa aactgcatgc 30780  
 tggaaataagc tctctttgtg tctccggtga tgccttccaa aatgtgagtg ataaagcgtg 30840  
 gtagtffffc tttaatcatt tgcgtaatag aaaagtcctc taaataagtc actaggaccc 30900  
 cagggaccac aatgtggtag cttacaccgc gtcgctgaag catgggttagt agagatgaga 30960  
 gtctgaaaaa cagaaagcat gcaactaaact aaggtggcta ttttactga aggaaaaatc 31020  
 actctctcca gcagcagggt acccactggg tggcccttgc ggacatacaa aaatcggctc 31080  
 gtgtgattaa aaagcagcac agtaagttcc tgtcttcttc cggcaaaaat cacatcagac 31140  
 tgggttagta tgtccctggc atggtagtca ttcaaggcca taaatctgcc ctgatatcca 31200  
 gtaggaacca gcacactcac ttttaggtga agcaatacca ccccatgcgg aggaatgtgg 31260  
 aaagattcag ggcaaaaaaa ttatatctat tgctagcccc ttctgggacg ggagcaatcc 31320  
 ctccaggact atctataaaa gcatacagag attcagccat agcttagccc gcttaccagt 31380  
 agacagaaag cacagcagta caagcgccaa cagcagcaac tgactacca ctgaccagc 31440  
 tccctattta aaggcacctt aactgacgt aatgaccaa ggtctaaaaa ccccgccaaa 31500  
 aaaaacacac acgccctggg tgtttttcac aaaaacactt ccgcgttctc acttccctcgt 31560  
 atcgattttg tgactcaact tccgggttcc caogttaogt cacttctgcc cttacatgta 31620  
 acttggccgt atggcgccat cttgcccacg tccaaaatgg ctttcatgac cggccacgcc 31680  
 tccgcgcggg ccgtagccg tgcgtcgtga cgttatttgc atcacccgtt ctcgtccaat 31740  
 cagcgttggc tccgccccaa aaccgttaa attcaaaagc tcatttgcatt attactttt 31800  
 gtttactttg tggggtatat tattagatag ttaattaagg atgcatgttt aaactcgaca 31860

ES 2 663 688 T3

gcgacacact tgcacgcat gcagcccggg taacgtgccg gcacggcctg ggtaaccagg 31920  
 tattttgtcc acataaccgt gcgcaaaatg ttgtggataa gcaggacaca gcagcaatcc 31980  
 acagcaggca tacaaccgca caccgagggt actccgttct acaggttacg acgacatgtc 32040  
 aatacttgcc cttgacaggc attgatggaa tcgtagtctc acgctgatag tctgatcgac 32100  
 aatacaagtg ggaccgtggt cccagaccga taatcagacc gacaacacga gtgggatcgt 32160  
 ggtcccagac taataatcag accgacgata cgagtgggac cgtggtccca gactaataat 32220  
 cagaccgacg atacgagtgg gaccgtgggt ccagactaat aatcagaccg acgatacgag 32280  
 tgggaccgtg gtcccagact aataatcaga ccgacgatac gagtgggacc atggtcccag 32340  
 actaataatc agaccgacga tacgagtggg accgtgggtc cagtctgatt atcagaccga 32400  
 cgatacgagt gggaccgtgg tcccagacta ataatcagac cgacgatac agtgggaccg 32460  
 tgggtcccaga ctaataatca gaccgacgat acgagtggga ccgtggtccc agtctgatta 32520  
 tcagaccgac gatacaagtg gaacagtggg cccagagaga atattcaggc cagttatgct 32580  
 ttctggcctg taacaaagga cattaagtaa agacagataa acgtagacta aaacgtggtc 32640  
 gcatcagggt gctggctttt caagttcctt aagaatggcc tcaattttct ctatacactc 32700  
 agttggaaca cgagacctgt ccaggttaag caccatttta tcgcccttat acaatactgt 32760  
 cgctccagga gcaaaactgat gtcgtgagct taaactagtt cttgatgcag atgacgtttt 32820  
 aagcacagaa gttaaaagag tgataacttc ttcagcttca aatatcacc cagctttttt 32880  
 ctgctcatga aggttagatg cctgctgctt aagtaattcc tctttatctg taaaggcttt 32940  
 ttgaagtgca tcacctgacc gggcagatag ttcaccgggg tgagaaaaaa gagcaacaac 33000  
 tgatttaggc aatttggcgg tgttgataca gcgggtaata atcttacgtg aaatattttc 33060  
 cgcatcagcc agcgcagaaa tatttccagc aaattcattc tgcaatcggc ttgcataacg 33120  
 ctgaccacgt tcataagcac ttgttggggc ataatcgta cccaatctgg ataatgcagc 33180  
 catctgctca tcatccagct cgccaaccag aacacgataa tcactttcgg taagtgcagc 33240  
 agctttacga cggcgactcc catcggaat ttctatgaca ccagatactc ttogaccgaa 33300  
 cgccggtgtc tgttgaccag tcagtagaaa agaagggatg agatcatcca gtgcgctctc 33360  
 agtaagcagc tcctggtcac gttcattacc tgaccatacc cgagaggtct tctcaacact 33420  
 atcaccccg agcacttcaa gagtaaactt cacatcccga ccacatacag gcaaagtaat 33480  
 ggcattaccg cgagccatta ctccacgag cgcaattaac gaatccacca toggggcagc 33540  
 tgggtgctgat aacgaagtat cttcaaccgg ttgagtattg agcgtatggt ttggaataac 33600  
 aggcgcacgc ttcattatct aatctcccag cgtggtttaa tcagacgatc gaaaatttca 33660  
 ttgcagacag gttcccaaat agaaagagca tttctccagg caccagttga agagcgttga 33720  
 tcaatggcct gttcaaaaac agttctcact cggatctgac cttaccaac ttcacccgtt 33780

ES 2 663 688 T3

tcacgtacaa catttttttag aaccatgctt cccagggcat cccgaatttg ctccctccatc 33840  
 cacgggggact gagagccatt actattgctg tatttggttaa gcaaaatagc tacatcagggc 33900  
 tcgaaccctt taagatcaac gttcttgagc agatcacgaa gcatatcgaa aaactgcagt 33960  
 gcggaggtgt agtcaaaciaa ctcagcagggc gtgggaaciaa tcagcacatc agcagcacat 34020  
 acgacattaa tcgtgccgat acccaggtta ggcgcgctgt caataactat gacatcatag 34080  
 tcatgagcaa cagtttcaat ggccagtcgg agcatcaggt gtggatcggg gggcagttta 34140  
 ccttcatcaa atttgccat taactcagtt tcaatacggg gcagagccag acaggaagga 34200  
 ataatgtcaa gccccggcca gcaagtgggc tttattgcat aagtgacatc gtccttttcc 34260  
 ccaagataga aaggcaggag agtgtcttct gcatgaatat gaagatctgg taccatccg 34320  
 tgatacattg aggctgttcc ctgggggtcg ttaccttcca cgagcaaac acgtagcccc 34380  
 ttcagagcca gatcctgagc aagatgaaca gaaactgagg ttttgtaaac gccaccttta 34440  
 tgggcagcaa ccccgatcac cgggtggaaat acgtcttcag cacgtcgcaa tcgctgacca 34500  
 aacacatcac gcatatgatt aatttgttca attgtataac caacacggtg ctcaaccctg 34560  
 cctogaattt ccatatccgg gtgcggtagt cgccctgctt tctcggcatc tctgatagcc 34620  
 tgagaagaaa cccaactaa atccgctgct tcacctattc tccagcgcgg ggttattttc 34680  
 ctgccttccg ggctgtcatc attaaactgt gcaatggcga tagccttcgt catttcatga 34740  
 ccagcgttta tgcactgggt aagtgtttcc atgagtttca ttctgaacat cctttaatca 34800  
 ttgctttgcg tttttttatt aaatcttgca atttactgca aagcaacaac aaaatcgcaa 34860  
 agtcatcaaa aaaccgcaa gttgtttaaa ataagagcaa cactacaaaa ggagataaga 34920  
 agagcacata cctcagtcac ttattatcac tagcgcctgc cgcagccgtg taaccgagca 34980  
 tagcgagcga actggcgagg aagcaaagaa gaactgttct gtcagatagc tcttacgctc 35040  
 agcgaagaa gaaatatcca ccgtgggaaa aactccaggt agaggtacac acgcggatag 35100  
 ccaattcaga gtaataaact gtgataatca accctcatca atgatgacga actaaccctc 35160  
 gatatcaggt cacatgacga agggaaagag aaggaaatca actgtgacaa actgccctca 35220  
 aatttggctt ccttaaaaaat tacagttcaa aaagtatgag aaaatccatg caggctgaag 35280  
 gaaacagcaa aactgtgaca aattaccctc agtaggtcag aacaaatgtg acgaaccacc 35340  
 ctcaaatctg tgacagataa ccctcagact atcctgtcgt catggaagtg atatcgcgga 35400  
 aggaaaatac gatatgagtc gtctggcggc ctttcttttt ctcaatgtat gagaggcgca 35460  
 ttggagttct gctgttgatc tcattaacac agacctgcag gaagcggcgg cggaagtacg 35520  
 gcatacgtg gtaactttga ggcagctggt aacgctctat gatccagtcg attttcagag 35580  
 agacgatgcc tgagccatcc ggcttacgat actgacacag ggattcgtat aaacgcatgg 35640

ES 2 663 688 T3

catacggatt ggtgatttct tttgtttcac taagccgaaa ctgcgtaaac cggttctgta 35700  
 acccgataaa gaagggaatg agatatgggt tgatatgtac actgtaaagc cctctggatg 35760  
 gactgtgccc acgtttgata aaccaaggaa aagattcata gcctttttca togccggcat 35820  
 cctcttcagg gcgataaaaa accacttcoct tccccgcgaa actcttcaat gcctgcccga 35880  
 taticttact ggcttccgca gaggtcaatc cgaatatttc agcatattta gcaacatgga 35940  
 tctcgcagat accgtcatgt tctgttaggg tgccatcaga ttttctgatc tggcacaacga 36000  
 acagatacag catacgtttt tgatcccggg agagactata tgccgcctca gtgaggctgt 36060  
 ttgactggac gattcgcggg ctatTTTTTtac gtttcttctgtg attgataacc gctgtttccg 36120  
 ccatgacaga tccatgtgaa gtgtgacaag tttttagatt gtcacactaa ataaaaaaga 36180  
 gtcaataagc aggataact ttgtgaaaaa acagcttctt ctgagggcaa tttgtcacag 36240  
 ggtaagggc aatttgtcac agacaggact gtcatttgag ggtgatttgt cacactgaaa 36300  
 gggcaatttg tcacaacacc ttctctagaa ccagcatgga taaaggccta caaggcgcctc 36360  
 taaaaaagaa gatctaaaaa ctataaaaaa aataattata aaaatatccc cgtggataag 36420  
 tggataacct caagggaaat tttttcaggc atcgtgtgta agcagaatat ataagtgctg 36480  
 ttccctggtg cttcctcgtc cactcgaggg cttcgcgcctc gctcgaactgc ggcgagccta 36540  
 ctggctgtaa aaggacagac cacatcatgg ttctgtgttc attaggttgt tctgtccatt 36600  
 gctgacataa tccgctccac ttcaacgtaa caccgcacga agatttctat tgttccctgaa 36660  
 ggcatattca aatcgttttc gttaccgctt gcaggcatca tgacagaaca ctacttccta 36720  
 taaacgctac acaggctcct gagattaata atgcggatct ctacgataat gggagatttt 36780  
 cccgactggt tcgttcgctt ctcagtggat aacagccagc ttctctgttt aacagacaaa 36840  
 aacagcatat ccaactcagt ccacatttcc atataaaggc caaggcattt attctcagga 36900  
 taattgtttc agcatcgcga ccgcatcaga ctccggcatc gcaaactgca cccggtgccg 36960  
 ggcagccaca tccagcgcga aaaccttctg gttagacttcc gttgaaactga tggacttatg 37020  
 tcccatcagg ctttgagaa ctttcagcgg tataaccgca tacagcatgt gcatcgcata 37080  
 ggaatggcgg aacgtatgtg gtgtgaccgg aacagagaac gtcacaccgt cagcagcagc 37140  
 ggcggcaacc gcctcccaa tccaggtcct gaccgttctg tccgtcactt cccagatccg 37200  
 cgctttctct gtccttctctg tgcgacgggt acgccgctcc atgagcttat cggaataaa 37260  
 tacctgtgac ggaagatcac ttcgcagaat aaataaatcc tgggtgtccct gttgataaccg 37320  
 ggaagccctg ggccaacttt tggcgaaaat gagacgttga tcggcacgta agaggttcca 37380  
 actttcacca taatgaaata agatcactac cgggcgtatt ttttgagtta togagatttt 37440  
 caggagctaa ggaagctaaa atggagaaaa aatcactgg atataccacc gttgatatat 37500  
 cccaatggca tcgtaaagaa cattttgagg catttcagtc agttgctcaa tgtacctata 37560



ES 2 663 688 T3

accagaccgt	tcagctggat	attacggcct	ttttaaagac	cgtaaagaaa	aataagcaca	37620
agttttatcc	ggcctttatt	cacattcttg	cccgcctgat	gaatgctcat	ccggaattcc	37680
gtatggcaat	gaaagacggt	gagctggtga	tatgggatag	tgttcaccct	tgttacaccg	37740
ttttccatga	gcaaaactgaa	acgttttcat	cgctctggag	tgaataccac	gacgatttcc	37800
ggcagtttct	acacatatat	tcgcaagatg	tggcgtgtta	cggtgaaaac	ctggcctatt	37860
tccctaaagg	gtttattgag	aatatgtttt	tcgtctcagc	caatccctgg	gtgagtttca	37920
ccagttttga	tttaaactg	gccaatatgg	acaacttctt	cgccccggtt	ttcaccatgg	37980
gcaaatatta	tacgcaaggc	gacaaggtgc	tgatgccgct	ggcgattcag	gttcatcatg	38040
ccgtctgtga	tggcttccat	gtcggcagaa	tgcttaatga	attacaacag	tactgcgatg	38100
agtggcaggg	cggggcgtaa	tttttttaag	gcagttattg	gtgcccttaa	acgcctgggt	38160
gctacgcctg	aataagtgat	aataagcggg	tgaatggcag	aaattcgatg	ataagctgtc	38220
aaacatgaga	atgggtcgag					38240

**REIVINDICACIONES**

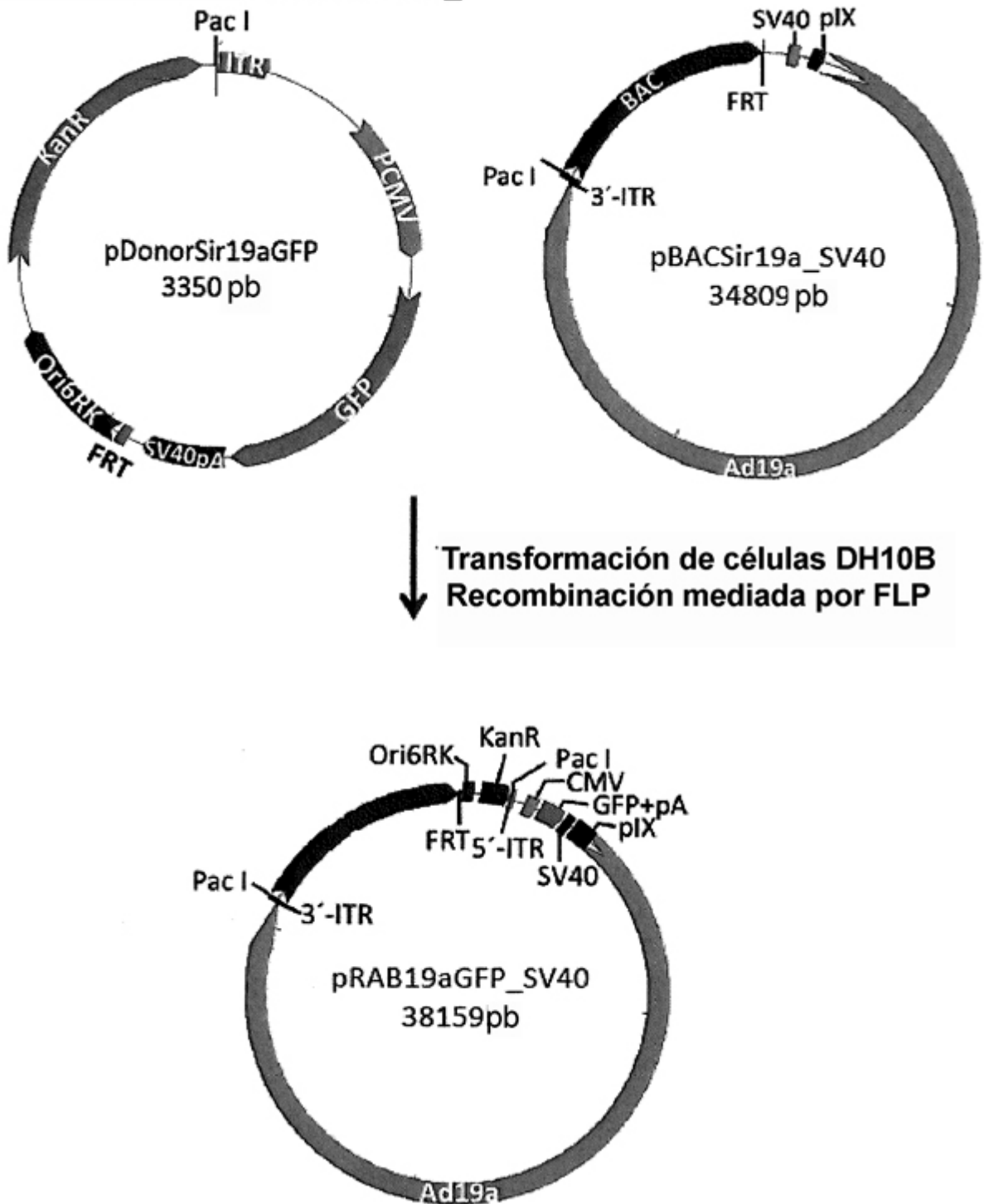
1. Método para aumentar el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1, en el que dichos adenovirus se generan en una célula de producción, comprendiendo el método las etapas de:
  - 5 (a) expresar en dicha célula de producción un polipéptido pIX adenoviral a partir de una secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral bajo el control de al menos un promotor de pIX endógeno mínimo y un promotor heterólogo, en el que dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral es parte del genoma adenoviral; y
  - 10 (b) expresar en dicha célula de producción los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus a partir de secuencias codificantes correspondientes,
  - 15 aumentando de ese modo el rendimiento de dichos adenovirus generados en dicha célula de producción en comparación con el rendimiento de adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 generados en dicha célula de producción en ausencia de dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral, en el que el adenovirus es un adenovirus humano del subgrupo D.
2. Método para la construcción de una biblioteca de adenovirus de replicación no competente, en el que los adenovirus tienen al menos una delección parcial en la región E1, que comprende las etapas de:
  - 20 (a) proporcionar una o más secuencias de ácido nucleico en forma expresable que comprenden al menos dos genomas adenovirales parciales, comprendiendo además cada genoma adenoviral parcial al menos un transgén, en el que los al menos dos genomas de adenovirus parciales y/o los dos transgenes difieren entre sí;
  - 25 (b) introducir las una o más secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) en células de producción que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico en forma expresable que comprenden un genoma adenoviral parcial que complementa cada genoma adenoviral parcial comprendido por las una o más secuencias de ácido nucleico de la etapa (a) mediante transfección, en el que cada genoma adenoviral complementado codifica para los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus diferentes y comprende la secuencia codificante para un polipéptido pIX adenoviral bajo el control de al menos un promotor de pIX endógeno mínimo y un promotor heterólogo,
  - 30 en el que dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral es parte de los genomas adenovirales parciales; y
  - (c) cultivar las células de producción en condiciones adecuadas para el ensamblaje y la producción de dichos adenovirus diferentes,
  - 35 construyendo de ese modo dicha biblioteca de adenovirus de replicación no competente, en el que los adenovirus son adenovirus humanos del subgrupo D.
3. Método según la reivindicación 1, en el que una o más de dichas secuencias codificantes de la etapa (b) se introducen en la célula de producción para la expresión
  - (a) mediante transducción usando los adenovirus de replicación no competente que tienen al menos una delección parcial en la región E1 que van a producirse en la célula; o
  - (b) mediante transfección.
4. Método según la reivindicación 1 ó 3, en el que el adenovirus del subgrupo D es de serotipo 19a.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, que comprende además la etapa de evaluar el nivel de expresión de dicha proteína pIX en la célula de producción y/o el aumento en el rendimiento de dichos adenovirus.
6. Célula de producción para generar adenovirus humanos de replicación no competente del subgrupo D con la excepción del serotipo 19a que tienen al menos una delección parcial en la región E1, que comprende secuencias de nucleótidos que codifican para un polipéptido pIX adenoviral bajo el control de
  - 45 (a) al menos un promotor de pIX mínimo endógeno y un promotor heterólogo, en el que dicha secuencia de ácido nucleico que codifica para dicho polipéptido pIX adenoviral es parte del genoma adenoviral; y
  - 50 (b) secuencias codificantes para los elementos necesarios para la producción y el ensamblaje de dichos adenovirus del subgrupo D.

7. Método según la reivindicación 1, 3 ó 5 o célula de producción según la reivindicación 6, en el que el adenovirus del subgrupo D se selecciona del grupo que consiste en los serotipos 8, 9, 13, 15, 17, 19, 20, 22 a 25, 27 a 30, 32, 33, 36 a 39, 42 a 49 y 51.
- 5 8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 ó 7 o célula de producción según la reivindicación 6 ó 7, en el que la célula de producción se selecciona del grupo que consiste en una célula de producción HEK293, una célula de producción Per.C6, una célula CAP, una célula de producción GH329 y una célula de producción pTG6559.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 7 u 8 o célula de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el promotor heterólogo
- 10 (a) es un promotor de pIX mínimo heterólogo; o
- (b) se selecciona del grupo que consiste en un promotor viral, un promotor celular, promotor sintético y un promotor híbrido.
10. Método según la reivindicación 9 o célula de producción según la reivindicación 9, en el que el promotor de pIX mínimo heterólogo de (a) se origina a partir de un adenovirus serotipo 5 humano.
- 15 11. Método según la reivindicación 9 o célula de producción según la reivindicación 9, en el que el promotor heterólogo de (b) se selecciona del grupo que consiste en CAG, CMV, PKG, SV40, EF1alfa y RSV.
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 11 o célula de producción según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que la secuencia codificante para dicho polipéptido pIX adenoviral está bajo el control de un promotor heterólogo adicional.

20

Figura 1A

Construcción de pRAB19aGFP\_SV40



**Figura 1B**  
**Construcción de pRAB19aGFP**

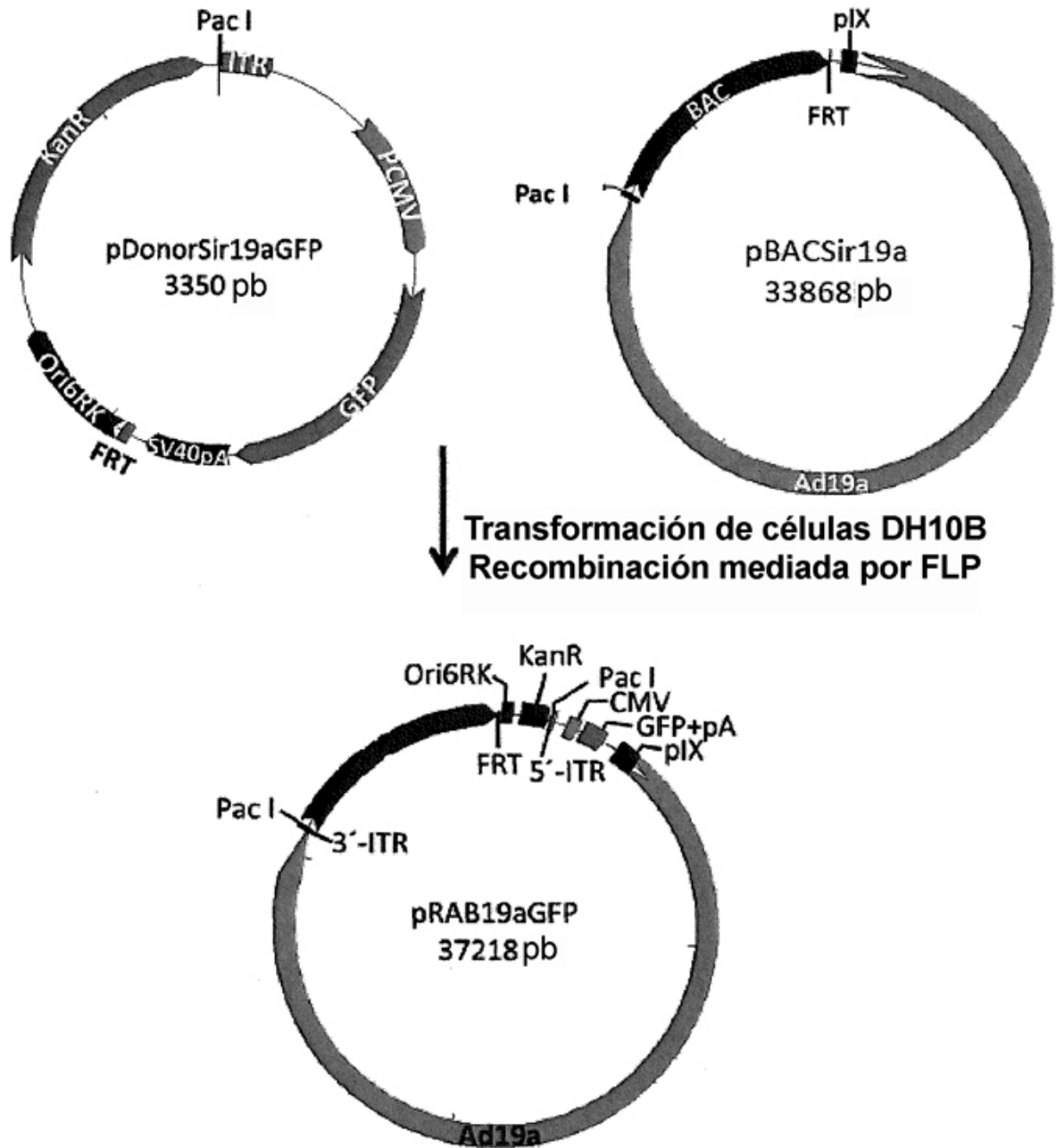


Figura 1C

Construcción de pRAB19aGFP\_5pIX

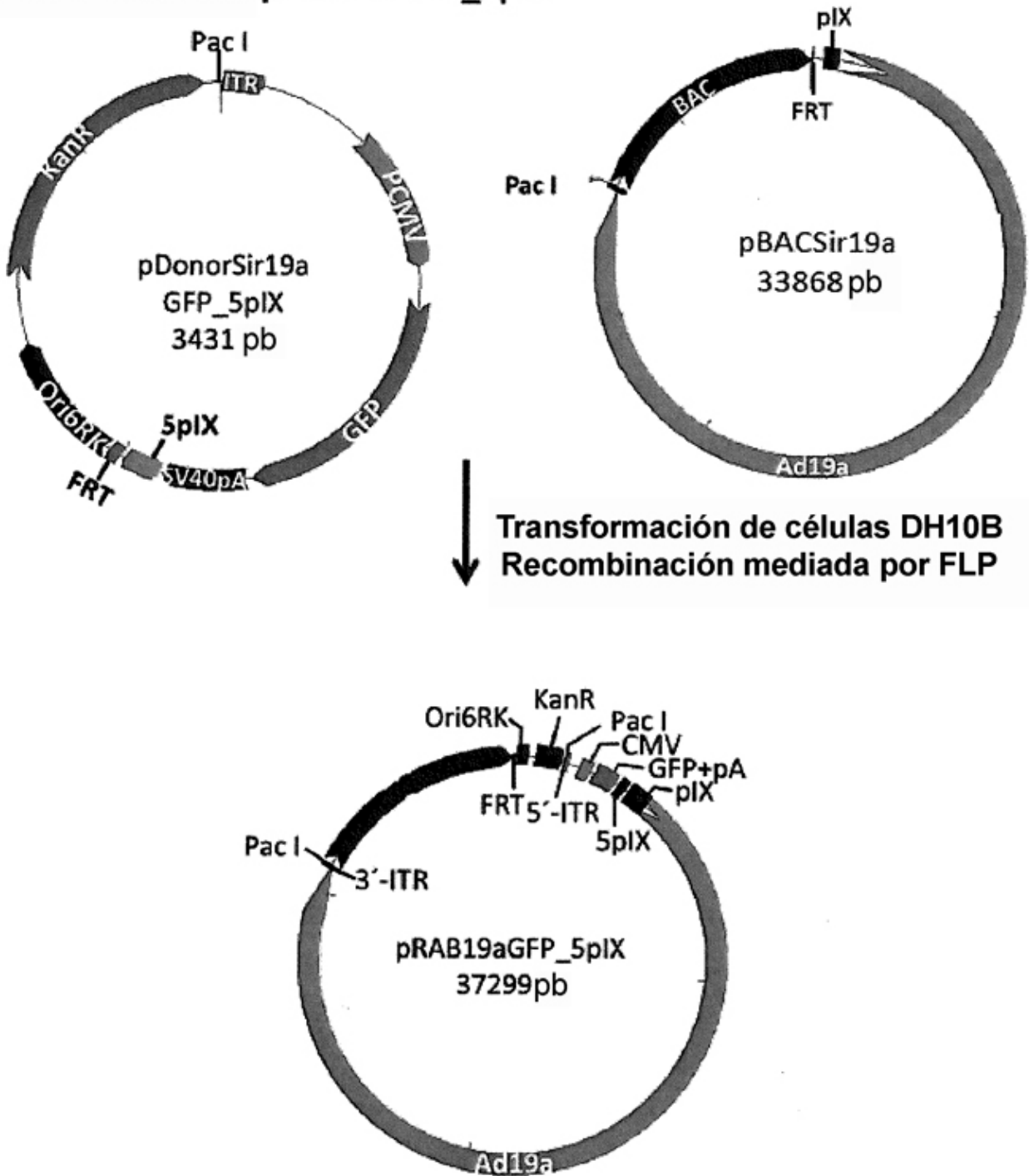
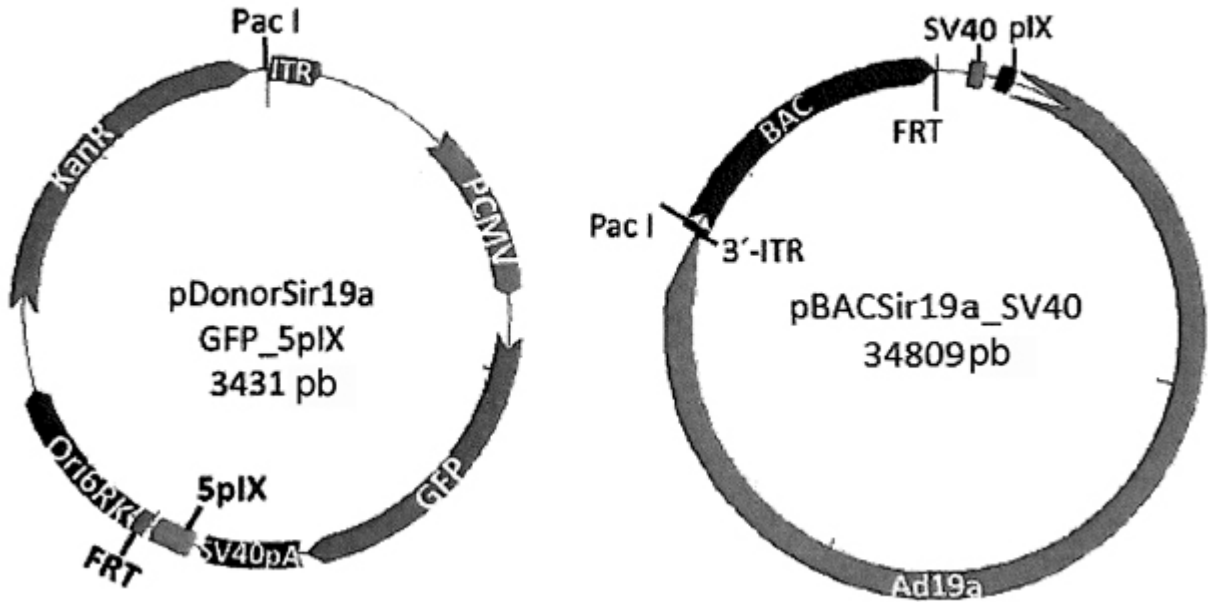


Figura 1D

Construcción de pRAB19aGFP\_5pIX



Transformación de células DH10B  
Recombinación mediada por FLP

